Zur Resorption der Antituberkulotika Ethambutol, Rifampicin und Isoniazid bei magenresezierten, tuberkulosekranken Patienten

Franz X. Kleber

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535715_0017

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting der LVA Oberbayern

Direktor: Professor Dr. med. H.Blaha

Zur Resorption der Antituberkulotika Ethambutol, Rifampicin und Isoniazid bei magenresezierten, tuberkulosekranken Patienten.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz X. Kleber

aus

Gauting

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. H. Blaha

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.1.79

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

meinen Eltern

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.H.Blaha für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und seine Förderung,
Herrn Professor Dr.K.Petersen für Laborplatz und fachlichen Rat,
Herrn Dr.med. Dr.rer.nat.Klaus Benkert für die großzügige Unterstützung und Beratung in allen wissenschaftlichen Fragen,
sowie Frau E.Schütz und Frau Rampp für die Hilfe bei der Laboranalytik.

Inhalt

		Seite
1.	Einleitung: Zur Resorption von Antibiotika nach Magenresektion	5
2.	Methoden	7
2.1.	Patientenauswahl	7
2.2.	Klinisches Vorgehen	7
2.3.	Bestimmungsmethoden	8
2.3.1.	Mikrobiologische Bestimmung von Ethambutol	8
2.3.1.1.	Material	8
2.3.1.2.	Durchführung	9
2.3.1.3.	Genauigkeit	12
2.3.1.4.	Empfindlichkeit	12
2.3.1.5.	Spezifität	12
2.3.2.	Mikrobiologische Bestimmung von Rifampicin	12
2.3.2.1.	Material	13
2.3.2.2.	Durchführung	13
2.3.2.3.	Genauigkeit	16
2.3.2.4.	Empfindlichkeit	16
2.3.2.5.	Spezifität	17
2.3.3.	Photometrische Bestimmung von Isoniazid	17
2.3.3.1.	Material	17
2.3.3.2.	Durchführung	18
2.3.3.3.	Genauigkeit	20
2.3.3.4.	Empfindlichkeit	20
2.3.3.5.	Spezifität	20
2.4.	Auswertung der Meßergebnisse	21
2.4.1.	Ethambutol	24
2.4.1.1.	Berechnung der Eliminationshalbwertszeit	24
2.4.1.2.	Quantitative Bestimmung der Bioverfügbarkeit	26
2.4.1.3.	Zusammenfassung und Bewertung	28
2.4.2.	Rifampicin	28
2.4.2.1.	Berechnung der Eliminationshalbwertszeit	28
2.4.2.2.	Quantitative Bestimmung der Bioverfügbarkeit	28
2.4.2.3.	Zusammenfassung und Bewertung	29

		Seite
2.4.3.	Isoniazid	30
2.4.3.1.	Berechnung der Eliminationshalbwertszeit	30
2.4.3.2.	Quantitative Bestimmung der Bioverfügbarkeit	30
2.4.3.3.	Zusammenfassung und Bewertung	31
3.	Ergebnisse und Diskussion	32
3.1.	Bioverfügbarkeit bei Magenresezierten	32
3.1.1.	Ethambutol	32
3.1.1.1.	Ergebnisse	32
3.1.1.2.	Diskussion	33
3.1.1.3.	Zusammenfassung und klinische Bedeutung	33
3.1.2.	Rifampicin	35
3.1.2.1.	Ergebnisse	35
3.1.2.2.	Diskussion	36
3.1.2.3.	Zusammenfassung und klinische Bedeutung	36
3.1.3.	Isoniazid	37
3.1.3.1.	Ergebnisse	37
3.1.3.2.	Diskussion	38
3.1.3.3.	Zusammenfassung und klinische Bedeutung	39
3.2.	Intraindividueller Vergleich der Resorption von Ethambutol und Isoniazid nach Zweidrittelresektion des Magens mit der Resorption nach totaler Gastrektomie	40
3.2.1.	Ethambutol	40
3.2.1.1.	Ergebnisse	40
3.2.1.2.	Diskussion	40
3.2.1.3.	Zusammenfassung und klinische Bedeutung	41
3.2.2.	Isoniazid	42
3.2.2.1.	Ergebnisse	42
3.2.2.2.	Diskussion	43
3.2.2.3.	Zusammenfassung und klinische Bedeutung	43
3.3.	Resorption von Antituberkulotika bei Anacidität	44
3.3.1.	Ethambutol	44
3.3.1.1.	Ergebnisse	44
3.3.1.2.	Diskussion	44
3.3.1.3.	Zusammenfassung und klinische Bedeutung	44

		Seite
3.3.2.	Rifampicin	45
3.3.2.1.	Ergebnisse	45
3.3.2.2.	Diskussion	45
3.3.2.3.	Zusammenfassung und klinische Bedeutung	45
3.3.3.	Isoniazid	46
3.3.3.1.	Ergebnisse	46
3.3.3.2.	Diskussion	46
3.3.3.3.	Zusammenfassung und klinische Bedeutung	46
3.4.	Vergleich der Resorption bei prae- und post-prandialer Medikation bei Magenresezierten	48
3.4.1.	Ethambutol	48
3.4.1.1.	Ergebnisse	48
3.4.1.2.	Diskussion	49
3.4.1.3.	Zusammenfassung und klinische Bedeutung	49
3.4.2.	Rifampicin	50
3.4.2.1.	Ergebnisse	50
3.4.2.2.	Diskussion	51
3.4.2.3.	Zusammenfassung und klinische Bedeutung	51
3.4.3.	Isoniazid	52
3.4.3.1.	Ergebnisse	52
3.4.3.2.	Diskussion	52
3.4.3.3.	Zusammenfassung und klinische Bedeutung	53
3.5.	Interpretation auffälliger Blutspiegelverläufe	54
3.5.1.	Ethambutol	54
3.5.1.1.	Ergebnisse	54
3.5.1.2.	Diskussion	55
3.5.1.3.	Zusammenfassung	55
3.5.2.	Rifampicin	56
3.5.2.1.	Ergebnisse	56
3.5.2.2.	Diskussion	56
3.5.2.3.	Zusammenfassung	57
3.5.3.	Isoniazid	57
3.6.	Vorschläge zum methodischen Vorgehen bei Bestimmungen der Plasmakonzentration von Pharmaka im intraindividuellen Vergleich	58
3.6.1.	Ursachen von intraindividuell stark schwankender Plasmakonzentration	58

		Seite
3.6.2.	Elimination von Störfaktoren beim intraindividuellen Vergleich von Plasmakonzentrationen	62
4.	Zusammenfassung	64
5.	Literatur-Verzeichnis	66
6.	Anhang	73
6.1.	Zusammenfassung der Werte aller Patienten (Tabellen)	73
6.2.	Kasuistik	82
6.2.1.	Graphische Darstellung der Tagesprofile	83
6.2.2.	Erläuterungen zu den einzelnen Tagesprofilen	105
6.2.3.	Tabellarische Darstellung der Tagesprofile	114

Einleitung: Zur Resorption von Antibiotika nach Magenresektion

Die Resorption von Antibiotika bei Magenresezierten wird im wesentlichen durch den veränderten pH-Wert des Magens und durch die anatomischen Veränderungen beeinflußt.

Auch eine subtotale Resektion bedingt eine weitgehende Anacidität (Holle,1968), eine beschleunigte Magenentleerung (Borg,1959) und Darmpassage (Lundh, 1958), sowie im Fall der Resektion nach Billroth II eine Aufhebung der orthograden Duodenalpassage (Antoniolo,1971).

Antoniolo et al.(1971) erklärten die beschleunigte Resorption von Sulfonamiden nach Gastrektomie verschiedenen Ausmaßes durch den Verlust von 'delay compartments' und fanden eine Verschlechterung der Resorption von Sulfamethoxazol nach totaler Gastrektomie.

Lode et al.(1973) fanden eine verschlechterte Resorption von Cephalexin bei Magenresezierten und erklärten dies durch die Resorption im Magen und proximalen Dünndarm, konnten dagegen bei Ampicillin keine Verschlechterung der Resorption durch Magenresektion nachweisen.

Nitrofurantoin wird nach Schmid(1966) bei Magenresezierten schlechter resorbiert, da es schneller in tiefere Darmabschnitte gelangt.

Die Resorption von Antibiotika bei Magenresezierten hängt also in erster Linie von der Resorptionskapazität der mittleren und tieferen Dünndarmabschnitte für das jeweilige Pharmakon ab.

Die Resorption von Antituberkulotika bei Magenresezierten wurde bisher nur teilweise überprüft. Mattila (1969) untersuchte die Resorption von Insoniazid, Ethionamid und Paraaminosalicylsäure und fand gleichhohe Isoniazid-Plasmakonzentrationen bei Magengesunden und Magenresezierten. Bei oraler Medikation von Paraaminosalicylsäure wurden dagegen bei Magenresezierten höhere Plasmakonzentrationen gemessen. Die Resorption von Ethionamid unterlag erheblichen Störeinflüssen, deren Ursache nicht mit den Magenresektionen erklärt werden konnte. Biehl(1975) fand höhere Spiegel von Rifampicin bei Magenresezierten, Braun (1975) fand bei Magenresezierten und Gesunden keinen Unterschied in der Resorption von Ethambutol. Intraindividuelle Untersuchungen lagen bisher nicht vor.

Aus diesem Grunde sollten in der vorliegenden Arbeit bei gleichzeitiger Gabe von Ethambutol, Rifampicin und Isoniazid die Plasmakonzentrationen bestimmt werden. Der intraindividuelle Vergleich der durch iv-Applikation und durch orale Applikation erreichten Plasmakonzentrationen war Grundlage zur Errechnung der Bioverfügbarkeit.

Da Rifampicin zur intravenösen Verabreichung nicht zur Verfügung steht, ist eine Berechnung der Resorptionsquote nicht möglich. Ein kleines Vergleichkollektiv sollte grobe Abweichungen erkennen lassen. Außerdem sollte die Resorption bei prae- und postprandialer Verabreichung bei Magenresezierten miteinander verglichen werden.

Folgende Abkürzungen werden verwendet:

$t_{50\%}$	Eliminationshalbwertszeit, auch kurz HWZ
FUK (E)	Fläche unter der Kurve ($\frac{mcg}{ml}$. Min.)
FUK (%)	Fläche unter der Kurve in % der FUK_{iv}
e-Funktion	(e-Fkt.) mathematisch errechnete Eliminationsfunktion
t_{MIC}	Zeit der Überschreitung der minimalen Hemmkonzentration
t_{max}	Zeitraum von der Applikation bis zum Erreichen des Maximums
C_{max}	Maximum im Tagesprofil der Plasmakonzentration
0,0	keine meßbare Konzentration
( )	Werte in runden Klammern: außerhalb des Meßbereichs, Fehlerbreite größer
[ ]	Werte in eckigen Klammern sind aus den Eliminationsgeraden entnommen, bzw. errechnet, da hier die Bestimmung aus technischen Gründen nicht möglich war
iv	intravenöse Medikation
prae	orale praeprandiale Medikation
post	orale postprandiale Medikation
sol	solitäre orale Medikation (von Rifampicin), die anderen Pharmaka wurden iv gegeben
sol-1	Rifampicin wurde praeprandial verabreicht
sol-2	Rifampicin wurde postprandial verabreicht
EMB	Ethambutol
RMP	Rifampicin
INH	Isoniazid
PAS	Paraaminosalicylsäure
SM	Streptomycin
PTH	Prothionamid
r^2	Korrelationskoeffizient
Dos.	Dosierung
KG	Körpergewicht
Dim.	Dimension

2. Methoden

2.1. Patientenauswahl

Untersucht wurden 18 männliche, stationäre Patienten des Zentralkrankenhauses Gauting. 12 Patienten waren magenreseziert (R 1 - R 12, davon 2 mehrfach magenoperiert (R 1 und R 3)), Patient R 12 wurde später total gastrektomiert und erneut auf Resorption überprüft (= R 12 E), 2 Patienten hatten eine im Gastracid-Test nachgewiesene Anacidität (A 1 und A 2), 5 Patienten waren magengesund (N 1 - N 5).

Nur Patienten ohne erhebliche Abweichungen in Leber- (GOT,GPT,Gamma-GT,Bilirubin) und Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff) wurden in die Untersuchung einbezogen. Geringfügige Transaminasenerhöhungen waren unter der Kombinationstherapie nicht immer zu vermeiden und sind in Tab.24 vermerkt. Bei den Magengesunden wurde sorgfältig anamnestisch ein Magenleiden ausgeschlossen. Alle Patienten waren bei Versuchsbeginn bereits mehrere Wochen antituberkulotisch behandelt und nahmen nach eingehender Aufklärung über Ziel und Versuchsablauf an der Studie freiwillig teil.

2.2. Klinisches Vorgehen

Es wurden jeweils mindestens ein Tagesprofil nach intravenöser Applikation von Isoniazid und Ethambutol in einer Kurzinfusion von 30 Minuten und ein Tagesprofil mit oraler Applikation durchgeführt. Rifampicin wurde stets gleichzeitig oral gegeben. Die Blutentnahmen zur Analyse der Plasmakonzentrationen erfolgten vor Beginn der Infusion oder oralen Applikation (Nullwert) 10, 20 (nur bei iv-Applikation), 30 Minuten, sowie 1, 2, 3, 4, 7, 10 und 24 Stunden nach Medikation. Bei oraler Applikation wurden die Pharmaka entweder 1/2 Stunden praeprandial oder bis 30 Min. postprandial gegeben.

Bei den Patienten R 5, R 8, R 9, R 12 E und N 1 wurden jeweils die Tagesprofile an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, um eine bessere Vergleichbarkeit zu sichern. Bei den Patienten R 10 und R 11 wurde kein Tagesprofil mit iv-Applikation ermittelt.

Beim Patienten R 12 wurden 2 x 2 Profile durchgeführt, zuerst nach einer Zweidrittelresektion auf Grund eines Karzinoms und dann mehrere Monate später nach einer totalen Gastrektomie infolge eines Rezidivs. Die Resorptionsquoten konnten hier also unter besonders interessanten Bedingungen untersucht werden.

Bei den Patienten A 1, A 2 und N 2 - N 5 wurde zum interindividuellen Vergleich (insbesondere bezüglich RMP-Resorption) nur jeweils 1 orales (postprandiales) Profil durchgeführt.

Bei Patient N 1 wurde ein volles Testprogramm (iv und oral, intraindividueller Vergleich) ermittelt.

Bei den Patienten R 10, A 2 und N 2 - N 5 wurden die Blutabnahmezeitpunkte aus technischen Gründen dahingehend modifiziert, daß nicht nach 7 und 10 Std., sondern nach 6 und 9 Std. Blut entnommen wurde, was vom Versuchsaufbau her keine Nachteile bringt.

Alle Patienten mußten, um möglichst gleiche Bedingungen zu gewährleisten, die ersten 4 Stunden nach Medikation liegen. Die Blutproben wurden nach Gerinnung sofort zentrifugiert, das Serum dekantiert, in mehrere Nädlergefäße verteilt und bis zur Bestimmung von EMB und RMP tiefgefroren (253°K), zur Bestimmung von INH (maximal nach 4 Std.30 Min.) nur kühlgestellt (277°K).

2.3. Bestimmungsmethoden

2.3.1. Mikrobiologische Bestimmung von Ethambutol

EMB wurde mikrobiologisch bestimmt. Wir verwendeten die von J.P.Thomas und E.Pelcak beschriebene Methode in leicht modifizierter Form.

2.3.1.1. Material

Testorganismus: Mycobacterium smegmatis ATCC 607

Nährböden:

Für die Stammkultur und die Testplatten: Sauton, modifiziert

Zusammensetzung:		
Eisen-Ammonium-Zitrat	0,05	g
Dikaliumhydrogenphosphat	0,50	g
Magnesiumsulfat	0,50	g
Zitronensäure reinst	2,00	g
Asparagin	4,00	g
Bacto-Agar (Difco)	20,00	g
Glyzerin	40,00	ml
Tween 80	2,00	ml
aqua dest. ad	1000	ml

Für das Impfmaterial: Difco-Antibiotik-Medium 3 (0243-01)

Zusammensetzung:		
Bacto-Beef-Extract	1,50	g
Bacto-Yeast-Extract	1,50	g
Bacto-Peptone	5,00	g
Bacto-Dextrose	1,00	g
Sodium Chloride	3,50	g
Dipotassium Phosphate	3,68	g
Monopotassium Phosphate	1,32	g

Referenzsubstanz: Ethambutol-dihydrochlorid (Myambutol®,Lederle)

Zur Eichkurve: Humanplasma, Aqua dest.

Geräte:

Glasplatten 300 x 400 mm, Metallrahmen 220 x 320 mm oder sterile Petrischalen (Durchmesser 14,5 cm),

Glaskugeln (Durchmesser ca. 5 mm), Erlenmeyerkolben, Platinöse, Nädlergefäße, Eppendorf-Pipetten (0,1 bzw. 0,02 ml) Wasserwaage, Stanze (Außendurchmesser 11 mm), Vakuum, Bunsenbrenner, Autoklav (394°K), Brutschrank (310°K), Kühlschrank (277°K), Wasserbad (350°K), Tiefkühltruhe (253°K).

2.2.1.2. Durchführung

Der Säurewert des Nährbodens für die Stammkultur wird mit 1,0 n NaOH auf pH 7,0 ± 0,2 eingestellt. Anschließend wird 25 Min. bei 394°K autoklaviert. Die Überimpfung der Stammkultur auf diesen Nährboden findet in zweiwöchigem Abstand statt, bebrütet wird bei 310°K 48 Stunden, die Aufbewahrung erfolgt bei 277°K.

In Abänderung des von Thomas und Pelcak angegebenen Mediums verwendeten wir für das Impfmaterial (Beimpfung der Nährböden für die Agarplatten mit der Suspension von M.smegmatis) das Difco Antibiotik Medium 3 (0243-01) (s.o.).

In einem Erlenmeyer-Kolben werden 1,75 g Difco Antibiotik Medium 3 gelöst, 1,4 ml Tween 80 und ca. 20 Glaskugeln (s.o.) dazugegeben, der pH-Wert mit 1,0 n NaOH oder 1,0 n HCl auf 7 ± 0,2 eingestellt, autoklaviert (s.o.) und nach dem Abkühlen mit einer Platinöse beimpft. Die Bebrütung erfolgt bei 310°K 48 Std. lang auf einem Schüttelapparat (konstante Schüttelfrequenz einhalten!). Diese Kultur dient zur Beimpfung des Testplattenagars (s.u.) und ist bei 277°K etwa drei Wochen verwendbar.

Zur Herstellung der Testplatten werden nun mit 0,1 ml dieser Bakteriensuspension (Impfmaterial) 140 ml Nährboden (mod.Sauton s.o.) nach dessen Autoklavieren und Abkühlen auf genau 330°K (Wasserbad) beimpft und sofort - um ein vorzeitiges Erstarren und damit ungleichmäßiges Verlaufen des Agars zu vermeiden - nach leichtem Umschütteln auf eine Glasplatte, der ein Metallrahmen aufliegt (Glasplatte 300 x 400 mm; Metallrahmen 220 x 320 mm) ausgegossen. Ersatzweise können Petrischalen (Durchmesser 14,5 cm) mit je 30 ml Agar beschickt werden. Die Glasplatte war vor dem Ausgießen des Agars mit einer Wasserwaage genau einnivelliert worden, um eine gleichmäßige Höhe des Agars zu gewährleisten, da unterschiedliche Dicke des Agars einen merklichen Einfluß auf die Hemmhofgröße ausübt. Des weiteren ist die Platte sorgfältig ausgeflammt worden, um Glasplatte und Metallrahmen zu entfetten und keimarm zu halten.

Sobald der Agar erstarrt ist, werden mit einer Stanze (Außendurchmesser 11 mm), die an das Laborvakuum angeschlossen ist, 24 Löcher in gleichmäßigem Abstand in den Agar gestanzt. Diese sind so bemessen, daß mit einer Eppendorf-Pipette genau 0,1 ml der zu bestimmenden Probe bzw. des Standards hineinpipettiert werden können. Nach dem Einpipettieren wird der Metall-

rahmen mit einer abgeflammten Glasplatte - es ist sehr wichtig, auch diese Platte sorgfältig abzuflammen, da sonst Keimmaterial durch Abtropfen von Kondenswasser auf den Agar gelangt und dort Wachstum anderer Keime den Versuch unbrauchbar machen kann - abgedeckt und bis zur Auswertung 36-48 Stunden bei 310°K bebrütet. Vor dem Bebrüten läßt man 3-4 Stunden bei Raumtemperatur vordiffundieren, um schärfere Hemmhofbegrenzungen zu erhalten (Vermeidung eines diffusen Randes mit partieller Hemmung).

Zur Auswertung werden die Hemmhofdurchmesser in zwei aufeinander senkrecht stehenden Richtungen mit einem Stechzirkel ausgemessen, die erhaltenen Werte gemittelt und an der Eichkurve (s.u.), die für jeden Versuchsansatz erneut anzufertigen ist, abgelesen. Es werden stets Doppelbestimmungen, wenn möglich auf zwei verschiedenen Platten, durchgeführt und die beiden erhaltenen Konzentrationen arithmetisch gemittelt.

Zur Ermittlung von Standard und Eichkurve stellt man eine wässrige Stammlösung mit 32 mcg freiem EMB/ml (43,4 mg EMB-dihydrochlorid auf 100 ml Wasser)her. 2 ml dieser Stammlösung werden mit 2 ml Humanplasma versetzt. Dies ergibt Lösung 1 (16 mcg/ml). Durch Weiterverdünnen (2 ml Lösung 1 + 2 ml Humanplasma ergibt Lösung 2 usw. s.Schema) werden die Konzentrationen 8/4/2/1/0,5 und 0,25 mcg/ml hergestellt.

Verdünnungsschema:

2 ml	Stammlösung	+	2 ml	Humanplasma	:	16 mcg/ml	(Lösung	1)
2 ml	Lösung 1	+	2 ml	"	:	8 mcg/ml	"	2
2 ml	" 2	+	2 ml	"	:	4 mcg/ml	"	3
2 ml	" 3	+	2 ml	"	:	2 mcg/ml	"	4
2 ml	" 4	+	2 ml	"	:	1 mcg/ml	"	5
2 ml	" 5	+	2 ml	"	:	0,5 "	"	6
2 ml	" 6	+	2 ml	"	:	0,25 "	"	7

Zur Festlegung einer Standardgeraden werden nun die Lösungen 2-7 in die 24 Bohrungen der Testplatte in statistischer Verteilung einpipettiert (jeweils 0,1 ml). Beim Versuchsablauf wird auf jede Testplatte ein ganzer Standard pipettiert (s.Abb.1). Die statistische Verteilung ist wichtig, um zu vermeiden, daß geringfügige Schwankungen in der Agardicke einen systematischen Fehler in der Eichkurve erzeugen können; durch die statistische Verteilung wird der Fehler insofern minimiert, als die durch die Punktescharf gezogene Eichgerade zwar einen schlechteren Korrelationskoeffizienten besitzen könnte, aber in ihrer Lage und Steigung - innerhalb der statistischen Wahrscheinlichkeit - gleich bleibt.

Zur Kontrolle eines evtl. Leereffektes werden auch einige Positionen der Testplatte mit dem zur Verdünnung benutzten Humanplasma (bei jeder Konserve nur einmal nötig) beschickt, um evtl. Eigenhemmung des Plasmas zu erkennen.

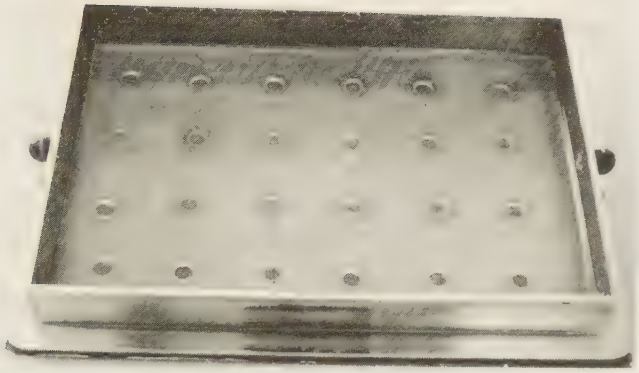


Abb. 1 : Testplatte EMB

Die ausgemessenen Hemmhofdurchmesser werden nun auf halblogarithmischem Papier aufgetragen (s.Abb.4) Die Werte der gemessenen Standards vom 22.3.76 zeigt Tabelle 1 , Seite 12.

Die Standards werden bei 253°K eingefroren und, da der Einfrierprozeß, wie schon in früheren Arbeiten bewiesen (Benkert), keinen Einfluß auf die Aktivität von EMB hat, wieder verwendet. Unseren Erfahrungen nach ist selbst ein mehrfaches Auftauen und wieder Einfrieren möglich. Dennoch wurden die einzelnen Standards jeweils in mehrere Nädler-Gefäße verteilt eingefroren, jedes Nädler-Gefäß nur einmal aufgetaut, verwendet und der Rest verworfen. Ebenso wurde mit den Bestimmungen verfahren, um gleiches Vorgehen bei Standard und Bestimmung zu gewährleisten. In Anbetracht der großen Zahl von Bestimmungen war es nicht möglich, für den gesamten Versuchszeitraum denselben Standard zu verwenden. Es wurde allerdings Wert darauf gelegt, daß die Bestimmungen von einem Patienten stets an einem Labortag absolviert wurden, um Streuungen durch einen evtl. minimal abweichenden Versuchsaufbau (neuer Standard, andere Nährboden-Charge, zufällige Fehler beim Einwiegen und andere unkontrollierbare Einflüsse) nur interindividuell auftreten und so keinen Einfluß auf die Errechnung der Resorptionsquoten entstehen zu lassen. So gelingt es, die Streuungen, die bei einem Patienten, methodisch bedingt, auftreten, zu minimieren.

An jedem Labortag werden mehrere Platten mit Agar beschickt. Wenn der Standard einer Versuchsplatte parallel verschoben zur Eichkurve liegt, werden die Hemmhofdurchmesser dieser Platte entsprechend korrigiert. Wenn diese Eichkurve eine andere Steigung hat, d.h. die gemeinsame Eichkurve kreuzt, werden die Bestimmungen dieser Platte wiederholt.

Bei jeder Bestimmung werden die Verteilung der einzelnen Standards und der Probelösungen auf die Positionen der Testplatte in einem Protokollformular vermerkt und die Hemmhofdurchmesser beim Auswerten in die entsprechenden Positionen des Formulars oder der Tabelle eingetragen.

Eine Bestimmung von Urinproben ist mit der angegebenen Methode nicht möglich.

2.3.1.3. Genauigkeit

Konz.der Standards mcgEMB/ml	Hemmhofdurchmesser in mm						Mittel wert MW	±s	VK(%)	n
8	45	44,5	45	44	43	42,5	44,00	1,05	2,38	6
4	36	36	35,5	37,5	36,5	37	36,42	0,74	2,02	6
2	28,5	26,5	28	29	29	27,5	28,08	0,97	3,46	6
1	21	19,5	20,5	21	20	20,5	20,42	0,58	2,86	6
0,5	-	-	14,5	15	15,5	14,5	14,88	0,48	3,22	4

Tab. 1: Hemmhofdurchmesser der einzelnen Verdünnungen für die Standards mit MW, 1 s - Bereich und Variationskoeffizient

Eine Standardabweichung von 1,05 mm (1 s - Bereich) z.B. beim 8 mcg/ml-Wert bedeutet eine Abweichung von 2,38% vom Mittelwert der Hemmhofdurchmesser. Diese Schwankungsbreite der Hemmhofdurchmesser bedeutet eine Schwankungsbreite der gemessenen Konzentration um etwa ± 10%. D.h. Minimale Änderungen der Hemmhofgröße bewirken eine deutliche Änderung der gemessenen Konzentration.

Die Halbwertszeit muß bei EMB aus 2 Punkten errechnet werden. Da die beiden Werte in entgegengesetzte Richtung streuen können (s.2.4.1.1.), ist hierbei mit einem größeren Fehler zu rechnen.

2.3.1.4. Empfindlichkeit

Mit der Methode sind Werte bis 1,0 mcg/ml sicher meßbar. Eine Konzentration von 0,5 mcg/ml konnte nicht stets erfaßt werden (MIC von ATCC 607).

2.3.1.5. Spezifität

Die Anwesenheit von Rifampicin und Isoniazid stört die Methode nicht, Streptomycin und Kanamycin interferieren. (Evtl.Hinzufügen von 250 mcg Dowex/ml Probe, Bruckschen,1970)

2.3.2. Mikrobiologische Bestimmung von Rifampicin

Auch Rifampicin wurde mikrobiologisch bestimmt. Die verwendete Methode ist am Zentralkrankenhaus Gauting eingeführt und erarbeitet. Ähnliche Methoden und eine Übersicht der wichtigsten mikrobiologischen Bestimmungsmethoden sind von Binda und Mitarbeitern in Arzneimittelforschung Jahrgang 21 Nr.12 a (1971) dokumentiert.

2.3.2.1. Material

Testbakterium ist Sarcina lutea ATCC 9341

Nährböden:

Für Stammkultur und Testplatten: Difco Antibiotik Medium 1 Bacto-Penassay Seed Agar Dehydrated

Zusammensetzung:		
	Bacto-Beef Extract	1,50 g
	Bacto - Yeast Extract	3,00 g
	Bacto - Casitone	4,00 g
	Bacto - Peptone	6,00 g
	Bacto - Dextrose	1,00 g
	Bacto - Agar	15,00 g

Ansatz: 30 g/l H_2O, pH 6,6; 298°K

Für das Impfmaterial: Difco Antibiotik Medium 3 Bacto Penassay Broth

Zusammensetzung:		
	Bacto - Beef Extract	1,50 g
	Bacto - Yeast Extract	1,50 g
	Bacto - Peptone	5,00 g
	Bacto - Dextrose	1,00 g
	NaCl	3,50 g
	K_2HPO_4	3,68 g
	KH_2PO_4	1,32 g

Ansatz: 17,5 g/l H_2O, pH 7,0; 298°K

Phosphatpufferlösung:

Lösung 1 4,539 g KH_2PO_4 ad 500 ml steril. H_2O

Lösung 2 5,938 g Na_2HPO_4 ad 500 ml steril. H_2O

Zusammensetzung: 19,2 ml von Lösung 1 und 80,8 ml von Lösung 2 ergibt einen Puffer von pH 8,5. Dieser ist bei 277°K haltbar.

Petrischalen:
Durchmesser 14,5 cm, steril, vor Gebrauch zwecks Entfettung kurz ausflammen! (Andere Geräte s.S. 9)

2.3.2.2. Durchführung

Nach Auflösen in aqua dest. wird der Agar für die Stammkultur (Difco Medium 1) 20 Min. bei 393°K autoklaviert und dann als Schrägagar in mehreren Röhrchen bei 277°K aufbewahrt. Auf diesen Agar wird die Stammkultur in zweiwöchigem Abstand überimpft. Bebrütet wird bei 310°K 24 Std.; die Kulturen werden ebenfalls bei 277°K aufbewahrt.
Zur Herstellung des Impfmaterials werden in einem 1 l - Erlenmeyerkolben 1,75 g Difco Medium 3 ad 100 ml aqua dest. gelöst und mit etwa 40 Glaskugeln (Durchmesser 5 mm) wie oben autoklaviert. Nach dem Abkühlen wird aus der Stammkultur überimpft, am besten mit je einer Platinöse aus zwei parallel laufenden Stammkulturen, und auf einem Schüttelapparat bei 310°K 24 Std. bebrütet (Einhaltung der Schüttelfrequenz über den gesamten Versuchszeitraum). Die Keimsuspension ist bei 277°K aufgehoben mindestens 6 Wochen verwendbar.

Zur Fertigung der Nährbodenschalen autoklaviert man den zu je 25 ml bei 277°K aufbewahrten Agar (Difco med. 1) und kühlt ihn anschließend im Wasserbad auf 328°K ab. Dann wird mit einem Tropfen aus einer 1 ml Pipette (genaue Einhaltung der Inokulation ist Bedingung für gleichdichten Rasen und gleichgroße Hemmhöfe, Eppendorfpipette) beimpft, vorsichtig geschüttelt (die Bakteriensuspension muß vor jeder Entnahme ebenfalls erneut geschüttelt werden, da die Keime sich absetzen) und in die möglichst waagrecht liegenden Petrischalen ausgegossen. Petrischalen mit unebenem oder schiefem Boden dürfen nicht verwendet werden.

In die verfestigten Nährböden werden mit einer an das Laborvakuum angeschlossenen Stanze (Außendurchmesser 10 mm) in gleichmäßigem Abstand (Unterlegen einer Schablone, s.Abb.3) 7 Löcher gestanzt. Das Vakuum muß an der untersten Grenze eingestellt sein, um zu vermeiden, daß die Ränder des Stanzloches ausfransen.

Zwei Petrischalen werden mit 0,05 ml des Standards (Nr.3 - 9), die anderen mit derselben Menge Probe (jeweils zusätzlich zwei Standard-Kontrollwerte auf jeder Petrischale) beschickt. Bebrütung bei 310°K 24 Std. Die arithmetischen Mittelwerte zweier senkrecht stehender Hemmhofdurchmesser gelten als Maß für die Hemmhoffläche.

Abb.2: Photografie einer RMP-Standardplatte
(Lösungen K_3 bis K_9)

Zur Erstellung der Standards werden 20 mg RMP-Natrium-Salz (der Fehler durch die Verwendung von Na-Salz ist bei dem hohen Molekulargewicht von RMP sehr klein und kann vernachlässigt werden) in 2 ml Dimethylformamid und 18 ml Phosphatpuffer aufgelöst (Lösung 1: 1mg RMP/ml).

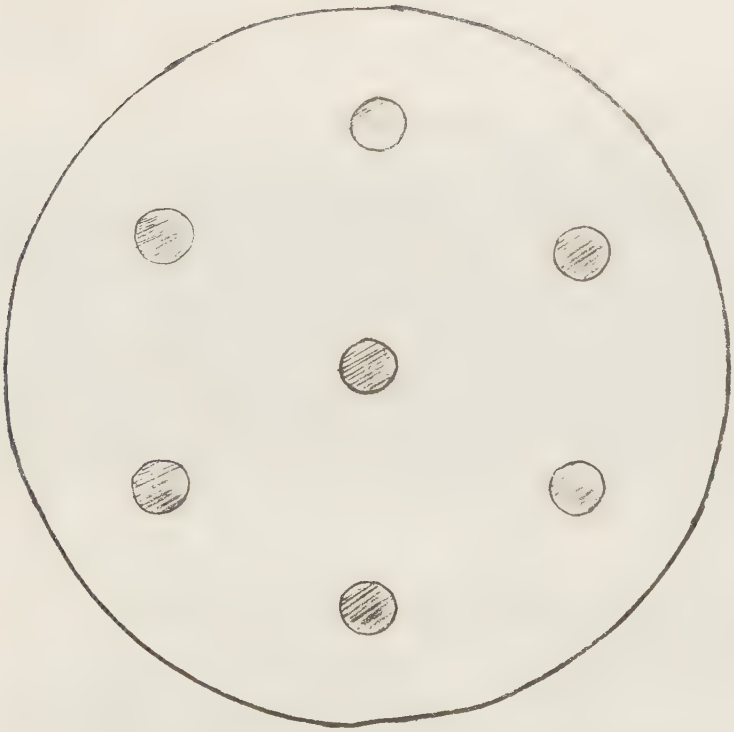


Abb.3: Schablone zum Auflegen der Petrischalen, um gleichmäßige Abstände der Stanzlöcher zu erzielen

Folgende Verdünnungsreihe wird mit Humanplasma hergestellt:

Standard Nr.	Konzentration	Herstellung
Lösg.K 1	1 mg/ml	s.o.
Lösg.K 2	100 mcg/ml	1 ml Lösg. 1 + 9 ml Plasma
Lösg.K 3	10	1 ml " 2 + 9 ml "
Lösg.K 4	5	5 ml " 3 + 5 ml "
Lösg.K 5	2,5	5 ml " 4 + 5 ml "
Lösg.K 6	1,25	5 ml " 5 + 5 ml "
Lösg.K 7	0,625	5 ml " 6 + 5 ml "
Lösg.K 8	0,312	5 ml " 7 + 5 ml "
Lösg.K 9	0,156	5 ml " 8 + 5 ml "

Um Verschleppungsfehler zu vermeiden, ist die Pipette nach jeder Verdünnungsstufe zu wechseln.

Die Konzentrationen der Standard-Lösungen 3 - 9 - nur sie liegen im erwarteten Plasma-Konzentrationsbereich - werden jeweils in mehrere Nädler-Gefäße verteilt und bei 253°K eingefroren. Jede aufgetaute Lösung wird nur einmal verwendet; die Standardlösungen finden insgesamt an mehreren Labortagen Verwendung.

Zum Erstellen der Eichkurve wird auf mindestens 2-3 Testplatten pro Versuchsansatz je ein vollständiger Standard erstellt. Die Bebrütung erfolgt bei 310°K 24 Stunden.

Die Mittelwerte der Hemmhofdurchmesser ergeben eine lineare Eichkurve im halblogarithmischen Maßstab. Bei der Versuchsdurchführung laufen zur Kontrolle außerdem auf jeder Probeschale 2-3 Standards mit. Differieren diese nennenswert von der Eichkurve, so ist festzustellen, ob die Gerade durch diese Werte eine Parallele zur Eichkurve darstellt. In diesem Fall werden alle gemessenen Hemmhöfe der betreffenden Schale um die Hemmhofdifferenz zwischen der Parallele und der Eichkurve korrigiert; kreuzt die Gerade durch diese Kontrollwerte die Eichkurve, so sind die Bestimmungen dieser Testschale zu wiederholen.

Die Eichkurve ergibt eine gute Anpassung; die Meßwerte streuen nur geringfügig um die durch die Punkteschar gezogene Gerade.

2.3.2.3. Genauigkeit

Tab.2 zeigt die gemessenen Werte eines Versuchstages. Es wurde an jedem Versuchstag ein eigener Standard angefertigt.

Standard-lösg. Nr.	Konzentration mcg/ml	MW d.Hemmh. durchm. mm	±S	VK(%)	n
3	10	40,27	0,86	2,13	13
4	5	36,90	0,91	2,47	15
5	2,5	33,92	0,67	1,98	13
6	1,25	30,23	0,65	2,14	11
7	0,625	27,00	0,32	1,17	6
8	0,313	23,08	0,59	2,53	6
9	0,156	17,58	0,38	2,14	6

Tab.2: Standardwerte mit zugehörigen Hemmhofdurchmessern, Standardabweichung, Variationskoeffizient

Es ergibt sich ein Fehler von maximal ± 0,9 mm bzw. 2,5% (1s Bereich). Dies entspricht allerdings in der Konzentrationsbestimmung einem Fehler von etwa ± 10%.

2.3.2.4. Empfindlichkeit

Die Methode ist sehr empfindlich. Auch Konzentrationen von 0,16 mcg/ml werden noch stets erfaßt. Allerdings liegt der Standard für 0,16 mcg/ml stets unterhalb der Eichkurve. Werte unter 0,31 mcg/ml sind also mit größerem Fehler behaftet oder stets falsch niedrig. Die Werte der Standards streuen nur sehr gering um die durch sie gelegte Gerade. (Ordinate linear: Hemmhöfe; Abszisse log.: Konzentrationen). Noch mehr als bei EMB bedeutet eine geringe Streuung der Hemmhofdurchmesser eine deutliche Veränderung der Konzentration.
(1 mm macht fast 20% aus! Vergl.Abb.4)

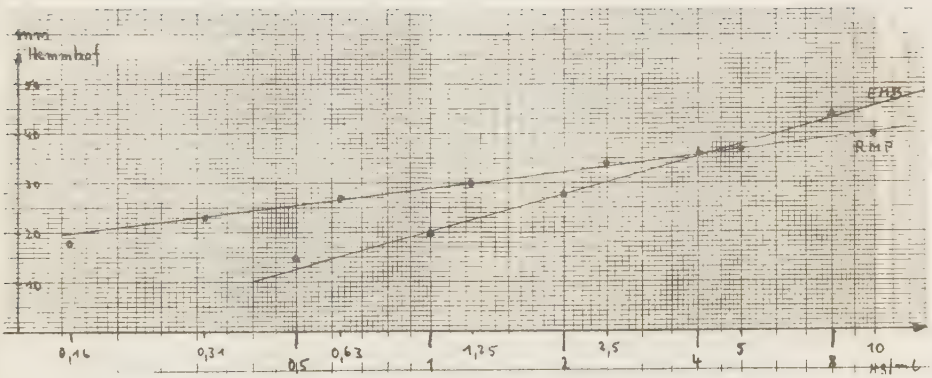


Abb. 4: Mikrobiologische Bestimmung von Rifampicin und Ethambutol; Vergleich der Steigung der Eichkurven. Vergl. dazu Tab. 1 und Tab. 2 S.12 bzw. S.16.

2.3.2.5. Spezifität

INH, EMB, PAS und PTH interferieren nicht. Gentamycin und Streptomycin sind nicht gleichzeitig zu geben und am Tag vorher abzusetzen, da zumindest bei SM auch nach 24 Std. noch ein Hemmeffekt auf S.lutea feststellbar war.

2.3.3. Photometrische Bestimmung von Isoniazid

Isoniazid wurde nach chemischer Bindung an Trinitrobenzolsulfonsäure photometrisch bestimmt. Die Methode ist von L.C.Dymond und D.W.Russel 1969 beschrieben worden.

2.3.3.1. Material

Reagenzien:
Di-Kaliumhydrogenphosphat wasserfrei, reinst Merck 5101; Herstellen einer 2-molaren Lösung durch Lösen von 174,18 g/500 ml aqua dest.
2,4,6 - Trinitrobenzolsulfonsäure (TNBS),EGA-Chemie, Steinheim bei Heidenheim an der Brenz
(jetzt nur mehr erhältlich: TNBS-dihydrat (99%))
Iso-Butyl-Methyl-Keton, Merck, zur Extraktionsanalyse,6146

Geräte:
Eppendorf-Photometer, Filter 546 nm, Glasküvette, Glaspipetten, Pasteurpipetten, Peläusball,Zentrifuge.

2.3.3.2. Durchführung

0,5 ml Serum werden von jeder Blutprobe in einem Zentrifugenglas mit gut schließendem Verschluß gesammelt. Wir verwendeten festsitzende Plastikstöpsel. Diese waren zuvor durch 24stündiges Einlegen in Isobutylmethylketon auf ihre Stabilität gegenüber dem organischen Lösungsmittel getestet worden. Die Messung des verwendeten Ketons im Photometer erbrachte im Meßbereich in keinem der Versuche eine Extinktion gegenüber frischem Keton.

Bei jedem Tagesprofil wird eine eigene Bestimmungsreihe vormittags, eine nachmittags durchgeführt, um ein zu langes Stehenlassen und den damit verbundenen Abbau des INH im Blut zu vermeiden.

Die Proben werden mit 2,5 ml Phosphat-Pufferlösung versetzt, wodurch das Protein ausfällt.

Nach kurzem Schütteln werden 0,75 ml TNBS hinzugegeben, gut geschüttelt und mit 2 ml Isobutylmethylketon überschichtet. Anschließend wird die Probe 15 Minuten dunkel gestellt, um den Ablauf der Reaktion abzuwarten und zu verhindern, daß der entstehende TNBS - INH Farbkomplex sich unter Einfluß von Licht in der alkalischen, wässerigen Lösung zu höheren Extinktionen hin verändert.

Anschließend wird 1 Min. lang kräftig geschüttelt - diese Schüttelzeit ist unbedingt einzuhalten, um eine ausreichende Extraktion zu gewährleisten - und 5 Min. bei 2000 U/min. zentrifugiert.

Von der oberen Phase wird mit einer Pasteur-Pipette etwa 1 ml entnommen und in die Meßküvette gegeben. Abgelesen wird gegen eine zweite Glasküvette mit frischem Isobutylmethylketon.

Als Leerwert dienen 1) eine Probe mit 0,5 ml aqua dest. statt Plasma, 2) der Nullwert vor Medikation; beide laufen den gesamten Versuchsgang mit. Der Wasserleerwert unterschied sich vom Serum-Nullwert bei 39 von 41 Blutspiegeltagesprofilen um nicht mehr als maximal 0,005 Extinktionseinheiten. Bei den beiden verbleibenden Profilen sind gesicherte Morgenkonzentrationen INH nachgewiesen worden (Pat.R 6, iv-Med.; Pat. N 2). Die gemessenen Leer- und Nullwerte unterschieden sich im Mittel um 0,65±1,38 mE Extinktion.
Die absoluten Werte waren:
Leerwert (aqua) 0,65 ± 1,38 mE Ext.
Nullwert (Plasma) 1,17 ± 2,14 mE Ext.

Da die Plasmaleerwerte also nur sehr geringfügig über den Wasserleerwerten liegen, sind beide als praktisch gleich anzunehmen, d.h. in unserer Versuchsdurchführung war keine nennenswerte Extinktion des Blutplasmas oder -serums feststellbar (vergl. Dymond/Russel ,1969). Wir subtrahierten daher den größeren der beiden Werte von den gemessenen Konzentrationen, um zu der reinen INH-TNBS bedingten Extinktion zu kommen.(In den meisten Fällen waren die Leerwerte ohnehin = 0).

Der INH-TNBS-Komplex ist sofort zu messen, da die extrahierten Komplexe sich auch unter Lichtabschluß zu höheren Extinktionswerten verändern (in 18 Std. 20-30%). Das verwendete TNBS ist frisch anzusetzen, da sonst falschhohe Werte entstehen. Auch ein Aufheben über nur wenige Stunden bei Zimmertemperatur im Dunkeln erachten wir für unzulässig (Fehler um 25% wurden bei 5 Std. altem TNBS in wässeriger Lösung festgestellt). Sobald das TNBS angesetzt war, wurde es vorsichtshalber vor Licht geschützt bis zum Einpipettieren aufgehoben (Zeitdifferenz 15-30 Min. maximal).

Die Extinktionen wurden bei 546 nm gemessen. Dymond und Russel empfehlen 500 nm. Auch bei 546 ist jedoch noch ein hoher Quotient Extinktion/Konzentration nachweisbar, störende Farbbanden treten hingegen weniger auf. Wir ermittelten im Testansatz mit 0,5 ml Plasma 15,15 mE Ext./mcg INH/ml Plasma, d.h. die erhaltenen Extinktionen sind mit einem Faktor von 0,066 zu multiplizieren, um von der Extinktion in mE auf die Konzentration in mcg/ml umzurechnen. Ebenso können die Konzentrationen natürlich an der Eichkurve abgelesen werden.

Zur Erstellung der Eichkurve stellt man eine wässerige INH-Verdünnungsreihe mit Konzentrationen von 30 bis 0,23 mcg/ml her.

Die in Tab. 3 angegebene Eichkurve entstand aus den Mittelwerten mehrerer ausgemessener Verdünnungsreihen während des gesamten Untersuchungszeitraumes.

Die Eichkurve ist bis 30 mcg/ml linear.

Serumeichkurven sind zur Messung von freiem INH ungeeignet, da INH unterschiedlich stark an Eiweiß gebunden wird.

Der Eichkurve lassen sich Regressionsgleichungen mit sehr guten Korrelationskoeffizienten anpassen:

1. Regression von der Konzentration auf die Extinktion:
   $y=1{,}7308 + 15{,}1448\ x$; $x_{10\ mcg/ml}=153{,}18$ mE; $r^2=0{,}999$
2. Regression von der Extinktion auf die Konzentration:
   $y=-0{,}0901 + 0{,}0659\ x$; $x_{153{,}18\ mE}= 10{,}00$ mcg/ml; $r^2=0{,}999$

Die Plasmakonzentrationsproben müssen binnen weniger Stunden bestimmt werden, da INH im Serum abgebaut wird und auch das Tiefgefrieren die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse verschlechtert. Zusätzlich fand sich nach Tiefgefrieren ein zeitabhängiger Verlust der Extinktionsrate (nach 48 Std. 33 ± 13,5%; nach 14 Tagen 49 ± 6%).

Ausführliche Untersuchungen wurden auch von Morse et al.(1962), von Peters et al.(1962), von L.H.Schmidt (1962) und von Jenne et al.(1962) angestellt.

Während Morse und Peters zu dem Ergebnis kamen, INH-Bestimmungen aus eingefrorenem Serum seien mit der mikrobiologischen Methode zulässig, der evtl.Aktivitätsverlust läge unterhalb der Meßgenauigkeit, fanden

Jenne und Peters einen Aktivitätsverlust durch Einfrieren. Die Bestimmung erfolgte fluorometrisch nach Poole und Meyer.

Jenne erklärte dies durch die Reaktion von INH mit Ketosäuren des Serums (vor allem Pyruvat und α- Ketoglutarsäuren), was nach Peters jedoch infolge der hohen Leerextinktion nicht als gesichert gelten darf. Peters nahm vielmehr an, daß sich der Serum-Nullwert durch Einfrieren ändern könnte. Eigene Versuche hierzu hat er jedoch nicht angestellt.

Da ein Serum-Leerwert gegenüber der Extinktion des Extraktionsmittels bei unserem Versuch praktisch nicht bestand (s.o.), ist der Einwand von Peters gegen die Erklärung von Jenne nicht haltbar. Die Hypothese der Reaktion mit Ketosäure ist umso einleuchtender, als INH in wässerigen Lösungen stabil ist und mehrfaches Einfrieren und Auftauen ohne Aktivitätsverlust übersteht (eigene Versuche).

2.3.3.3. Genauigkeit

Der Variationskoeffizient (s.Tab.3) beträgt 1,63% im mittleren und 5,74% im kleinsten Meßbereich. Die Reproduzierbarkeit ist sehr gut.

Nr	30	15	7,5	3,75	1,88	0,94	0,47	0,23	mcg/ml
1	471	231	118	56	30	16	-	-	mE Ext.
2	440	228	114	57	29	14,5	-	-	"
3	442	233	115,5	59	29	14	6,5	3	"
4	461	239,5	121	59,5	29,5	15	8	3,5	"
MW	453,50	232,88	117,13	57,88	29,38	14,88	7,25	3,25	
±s	15,02	4,87	3,07	1,65	0,48	0,86	1,06	0,36	
VK	3,32	2,09	2,62	2,86	1,63	5,74	14,63	10,88	

Tab. 3: Verschiedene Eichkurven der INH-Bestimmung mit MW ± s und Variationskoeffizient

2.3.3.4. Empfindlichkeit

Werte unter 1,0 mcg/ml ergeben noch Extinktionen, sind aber zu ungenau (s.Tab.3).

2.3.3.5. Spezifität

Die Methode spricht nicht auf die Metaboliten des INH an (N-acetyl-N-isonicotinylhydrazine 0,1% der Farbintensität - Dymond und Russel). Die Antituberkulotika EMB, RMP und PTH stören nicht, SM in sehr geringem Maße (zu vernachlässigen; 100 mcg/ml SM ergeben eine Extinktion, die 0,03 mcg INH/ml entspricht, Dymond, Russel), Novalgin und Pyridoxin wurden ebenfalls als mögliche Störfaktoren ausgeschlossen (eigene Untersuchung). Pharmaka mit freien Amino-Gruppen müssen jedoch auf Interferenz getestet werden. Unter Therapie mit PAS kann die INH-Bestimmung nicht durchgeführt werden (Dymond, Russel).

2.4. Auswertung der Meßergebnisse

2.4.1. Ethambutol

2.4.1.1. Berechnung der Eliminationshalbwertszeit

1. Untersuchung der Elimination von Ethambutol
   Die gefundenen Konzentrationen zu bestimmten Zeitpunkten wurden in halblogarithmischem Maßstab aufgetragen. Es ergibt sich keine Eliminationsgerade (Mehr-Kompartiment-Modell, Kurve 1 in Abb. 5 oder es ergeben sich zuerst eine steile und dann eine flache Gerade (Zwei-Kompartiment-Modell. Kurve 2 in Abb. 5).

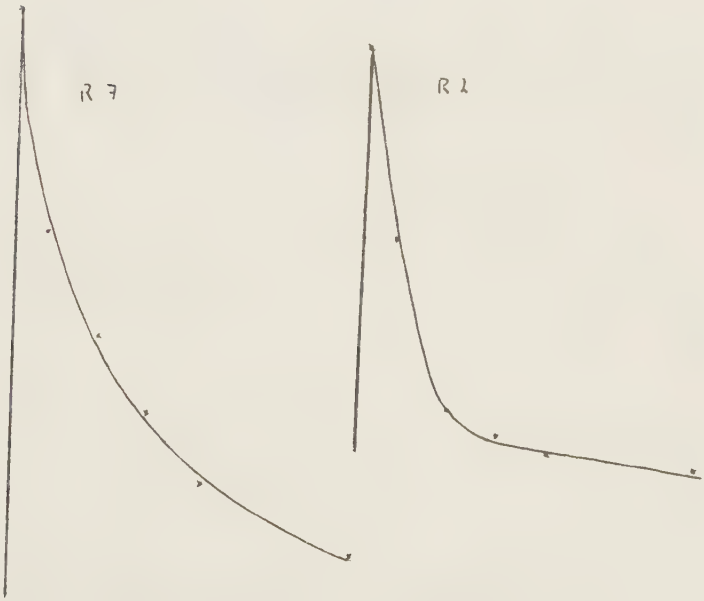


Abb. 5: EMB-Ausscheidungskurven, halblogarithmisch

Eine summarische Angabe der $t_{50\%}$ von EMB ist daher nicht möglich. Angegeben wird eine schnelle Phase (kurze $t_{50\%}$), die wahrscheinlich Zeichen einer raschen Verteilung aus dem Zentralkompartiment ist, (z.B.Einstrom in die Erythrozyten oder in das Gewebe; Bruckschen 1970) und eine langsame Phase (lange $t_{50\%}$) der

Elimination, die wahrscheinlich Zeichen der endgültigen renalen Elimination und des Rückdiffundierens aus dem tiefen Kompartiment ins Plasma ist (wobei die beiden Vorgänge sich überlagern).

Die schnelle Phase der Elimination wird wie folgt berechnet:
Die Gerade zwischen dem 7 und 10 Std.-Wert wird nach links (zur Konzentrationsachse hin) verlängert; die Werte, die diese Gerade auf der Konzentrationsachse zum Zeitpunkt 0,5 und 1 Std. einschließt, werden von den entsprechenden Blutspiegelkonzentrationen abgezogen. Die neu erhaltenen Werte werden aufgetragen und auf ihnen die Halbwertszeit abgegriffen (Abb. 6)

oder mit den Formeln $K_2 = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1}$; $K_2 = \frac{\ln 2}{t_{50\%}}$

und damit $t_{50\%} = \frac{\ln 2 \times (t_2 - t_1)}{\ln y_1 - \ln y_2}$ [1] errechnet. (Die Formel eignet sich auch für die Errechnung der langsamen Halbwertszeit aus 2 Punkten s.u.).[2]

Diese Formal zur Errechnung der $t_{50\%}$ läßt sich auch aus dem Vierstreckensatz herleiten:

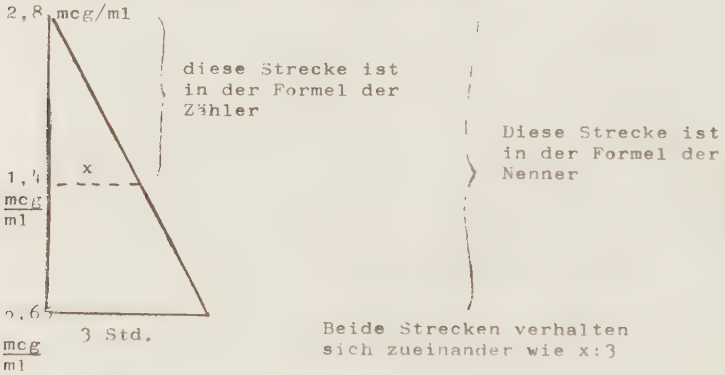


Abb. 6: Errechnung der Halbwertszeit aus 2 Punkten; y_{t_1} = 2,80 mcg/ml, y_{t_2} = 0,65 mcg/ml, $t_2 - t_1$ = 3 Std. halblogarithmischer Maßstab

---

[1] wobei y_1 und y_2 die Plasmakonzentrationen zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 sind.

[2] Auf dieselbe Weise wurden die Halbwertszeiten für RMP und INH bestimmt, wenn sie mit 2 Punkten bestimmt werden mußten.

Wie Abb. 6 zeigt, gilt:

$$\frac{x}{3} = \frac{\log 2{,}8 - \log \frac{2{,}8}{2}}{\log 2{,}8 - \log 0{,}65}$$

$$\frac{x}{3} = \frac{\log 2{,}8 - \log 2{,}8 + \log 2}{\log 2{,}8 - \log 0{,}65}$$

$$x = \frac{3 \times \log 2}{\log 2{,}8 - \log 0{,}65}$$

oder da der Umrechnungsfaktor vom dekadischen auf den natürlichen Logarithmus sich herauskürzt

$$x = \frac{3 \times \ln 2}{\ln 2{,}8 - \ln 0{,}65}$$

oder allgemein: $$x = \frac{(t_2 - t_1) \times \ln 2}{\ln y_{t_1} - \ln y_{t_2}}$$

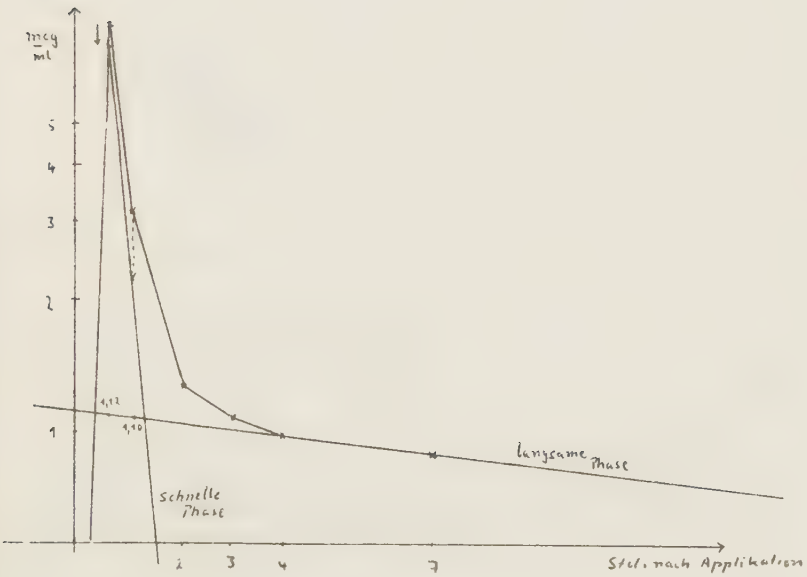


Abb. 7: EMB: schnelle und langsame Eliminationsphase

Bei oraler Medikation tritt diese schnelle Phase infolge Überlagerung durch resorptive Vorgänge nicht in Erscheinung.

Die langsame Phase der Elimination wird im allgemeinen in einer langsamen Annäherung an eine gedachte Eliminationsasymptote erreicht (Kurve R 7 in Abb.5). Je nach Resorptions- und Verteilungsgeschwindigkeit wird dabei zu den Zeitpunkten der Blutentnahme ein Abschnitt schnellerer oder langsamerer Elimination getroffen. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Steigung der Eliminationsgeraden, die bei iv-Gabe zu den Zeitpunkten 7 und 10 Stunden nach Infusionsbeginn erreicht ist, wahrscheinlich in den meisten Fällen bis zum 24 Stunden-Wert unverändert bleibt. D.h. 6,5 Std. (Laufzeit der Infusion 0,5 Std.) nach Abschluß der Invasion oder Resorption ist die Endgeschwindigkeitskonstante mit großer Sicherheit erreicht.

Bei oraler Medikation liegen die Meßpunkte 6,5 Std. und später nach Resorptionsende im allgemeinen in einem Konzentrationsbereich, der unterhalb der Empfindlichkeit der Bestimmungsmethode liegt. Deshalb mußte für die Berechnung der FUK die beim iv-Profil ermittelte Halbwertszeit ($t_{50\%iv}$) als die korrekte Halbwertszeit angenommen werden. Dies schließt die Hypothese ein, daß sich die Halbwertszeit von EMB bei den z.T. über Wochen auseinanderliegenden Profilen bei den einzelnen Patienten nicht geändert hat. Lediglich wenn die beim oralen Profil ermittelte Halbwertszeit länger als die iv-Halbwertszeit war, wird sie für die Berechnung der FUK herangezogen. In den wenigen Fällen, in welchen dies eintrat, wurde es als Hinweis auf eine veränderte Pharmakokinetik z.B. durch langsamere Rückverteilung oder Elimination gewertet.

Außerdem läßt die Berechnung einer Halbwertszeit aus zwei Punkten stets methodisch bedingt eine hohe Schwankung zu.(Die beiden für die Berechnung herangezogenen Blutspiegelkonzentrationen können in entgegengesetzte Richtungen streuen.)

Es ist außerordentlich schwer, ein mathematisches Modell für die quantitative Errechnung dieser Abweichung zu finden. Es sei deshalb nur ein Beispiel angeführt:
Die Konzentrationen, die zur Berechnung der Halbwertszeit verwendet werden , sollen im Abstand von 3 Std. gemessen werden und 5 und 3 mcg/ml betragen (Halbwertszeit 4,07 Std.). Die Werte sind somit 5 $\pm$ 1,0 mcg/ml und 3 $\pm$ 0,6 mcg/ml im 2s - Bereich. Verbindet man nun jeden Wert mit jedem der drei anderen, so entstehen 9 Eliminationsgeraden, die 9 mögliche Halbwertszeiten beinhalten [1]. Rechnet man in diesem Beispiel nun den

---

[1] Bei Berücksichtigung aller Zwischenwerte unendlich viele Eliminationsgeraden und Halbwertszeiten

Mittelwert und die Standardabweichung dieser 9 Werte, so ergibt sich folgende Tabelle:

Wertepaare der Konzentration	HWZ in Std.
6/3,6	4,07
6/3,0	3,00
6/2,4	2,27
5/3,6	6,33
5/3,0	4,07
5/2,4	2,83
4/3,6	19,74
4/3,0	7,23
4/2,4	4,07 Std.
Mittelwert :	5,96
Stand.abw. :	5,41
s in % (VK):	90,90
n :	9

Tab.4 :Halbwertszeiten und Abweichung, Versuch einer mathematischen Erfassung, Ethambutol.

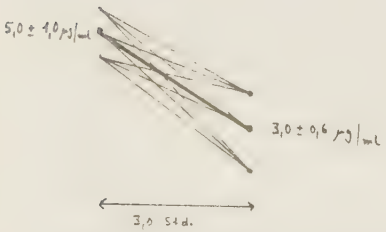


Abb.8 :graphische Darstellung der Abweichung bei der Bestimmung der Halbwertszeit für EMB aus 2 Punkten.

Sicherlich werden aus diesen Gründen in der Literatur auch nur sehr selten Halbwertszeiten für EMB angegeben. In der sonst sehr vollständigen Zusammenstellung pharmakologischer und klinischer Daten über EMB von Ernst G. Bruckschen ist keine Halbwertszeit erwähnt.

Die in der vorliegenden Arbeit angegebenen Halbwertszeiten sind demgemäß mit den oben genannten Einschränkungen zu verstehen.

2.4.1.2. Quantitative Berechnung der Bioverfügbarkeit

Die Resorption läßt sich durch einen Vergleich der von den Blutspiegelkurven eingeschlossenen Flächen nach der letzten gemessenen Konzentration bis zum Unterschreiten einer meßbaren Konzentration quantitativ berechnen. Es wird dabei die Fläche unter der beim iv-Profil ermittelten Blutspiegelkurve gleich 100% gesetzt und mit den Flächen der oralen Profile verglichen.

Für die Auswertung bestehen mehrere Methoden:

a) Ausschneiden und Abwiegen der Papierstücke
b) Planimetrieren
c) Trapezformel
d) Berechnung des Integrals

Wir verwendeten die Trapezformel, die gute Näherungswerte erbringt. Der Fehler, der auf die Verwendung der Trapezformel zurückgeht, ist in der Regel positiv (die Fläche überschätzend) und wurde von Riegelmann (Bericht der APhA,S.73) mit 10% veranschlagt *). Dies kommt durch die nach oben konkave Firm der Blutspiegelkurven in der Mehrzahl der gerechneten Abschnitte zustande.

Die Trapezformel errechnet das Produkt aus dem arithmetischen Mittelwert der Konzentration (in mcg/ml) an zwei Meßpunkten mit dem zugehörigen Zeitraum (in Min.). Die Fläche hat demgemäß die Dimension $\frac{mcg}{ml}$ x min. Dieser Ausdruck wird vereinfacht mit Einheiten (E) wiedergegeben. Auf diese Weise ist es möglich, die Fläche bis zur letzten gemessenen Konzentration zu bestimmen ($=S_1$). Der folgende Teil der Fläche wird mit der Formel $S_2 = \frac{y_{t'}}{k_{20}}$ bestimmt, wobei $y_{t'}$ = Konzentration zum Zeitpunkt t', t' = Zeitpunkt der letzten gemessenen Konzentration, k_{20} die Endgeschwindigkeitskonstante der Elimination aus dem Zentralkompartiment darstellt. Das Zentralkompartiment wird als das Meßkompartiment = Blutplasma einschließlich den leicht und schnell austauschbaren, direkt angeschlossenen Verteilungsräumen verstanden (vergl. Bock et al.,Hattingberg,S.144 Formel Gladtke/Hattingberg S.47)
Anders formuliert lautet die Formel $S_2 = y_{t'} : (\ln 2 : t_{50\%})$ oder, um auf die gleichen Einheiten zu kommen:

$$S_2 = \frac{t_{50\%} \text{ i.Std.} \cdot 60 \cdot y_{t'}}{\ln 2}$$

Die Summe aus S_1 und S_2 ergibt die gewünschte und vergleichbare Fläche unter der Kurve (FUK). s.Abb.9.

Besteht eine Anfangskonzentration, so entsteht eine dritte Fläche S_3, die von S_1 und S_2 abgegrenzt ist durch ihren Konzentrationsabfall gemäß der Eliminationsgeschwindigkeit des Pharmakons. Diese ist auf jeden Fall von der Gesamtfläche zu subtrahieren,s.Abb.10.

*) wobei der kleinere Invasionsteil über-,der mittlere Teil um das Maximum unter- und die reine Elimination wieder überschätzt wird.

Abb. 9: Zur Berechnung der FUK: Darstellung der Flächen S_1 und S_2 (nach Hattingberg)

Abb. 10: Zur Berechnung der FUK: Darstellung der Fläche S_3

Die Fläche S_3 wird errechnet durch Anwendung der Formel für S_2 auf die Anfangskonzentration zum Applikationszeitpunkt. Notwendige Voraussetzung ist, daß die Endhalbwertszeit bekannt ist. Die Ursache für die Anwendbarkeit obiger Formel liegt darin, daß letztlich der gleiche Sachverhalt vorliegt: Eine Konzentration eines Pharmakons im Blutplasma wird mit einer konstanten Eliminationsgeschwindigkeit ausgeschieden, alle Kompartimente sind im Gleichgewicht. Wie oben gesagt, wird dabei davon ausgegangen, daß diese Endhalbwertszeit überhaupt erreicht wird, und daß unser Ansatz zur Ermittlung dieser Endhalbwertszeit ausreicht. Zumindest näherungsweise kann für EMB davon ausgegangen werden.
Die Formel lautet dann: $S_3 = \frac{y_t{}^o \cdot 60 \cdot t_{50\%}}{\ln 2}$,
wobei $y_t{}^o$ die Anfangskonzentration zum Applikationszeitpunkt ist.
Die Fläche S setzt sich dann wie folgt zusammen:
$S = S_1 + S_2 - S_3$

Andere Kriterien zur Beurteilung der Resorption sind die Maxima des Blutspiegelverlaufs (Höhe, Lage) und die Zeit der Überschreitung der minimalen Hemmkonzentration (t_{MIC}).

Als Maxima werden die maximal gemessenen Blutspiegelkonzentrationen angenommen. Auf eine Interpolation evtl. abgeschnittener Maxima (Blutabnahme nur vor und nach dem Maximum) wurde infolge ihrer Unzuverlässigkeit und Willkür verzichtet.

Als MIC (minimale Hemmkonzentration) wurde ein Wert von 1,0 mcg/ml angenommen, bei welchem die meisten Stämme von Mycobact.tub. gehemmt werden (Bruckschen, 1970). Die Überschreitung in Stunden während eines Applikationszeitraumes wurde erfaßt.

2.4.1.3. Zusammenfassung und Bewertung

Die Problematik der Ermittlung der Halbwertszeit aus zwei Meßpunkten ist eine Folge der komplizierten Pharmakokinetik von EMB. Sie hat auch Einflüsse auf die exakte Berechnung der FUK. Dies kommt dadurch zustande, daß die Eliminationshalbwertszeit in den Flächenanteil S_2 (und S_3) als Faktor eingeht. Da der Anteil der Fläche S_2 an der Gesamt-FUK hoch ist, (bei allen Profilen mit Errechnung von Resorptionsquoten 35,91% ± 16,01%, n = 32), wird zumindest dieser Teil von der Streuung der $t_{1/2}$ stark beeinflußt. Aus diesem Grunde erachten wir 30% für EMB den Vergleich der FUK als einziges Maß für die Beurteilung der enteralen Resorption für unzureichend und fehleranfällig. Daher ist der Beurteilung der Höhe und Lage der Maxima, sowie der Zeit der Überschreitung der minimalen Hemmkonzentration und der Analyse des individuellen Plasmakonzentrationsverlaufs besondere Beachtung zu schenken.

2.4.2. Rifampicin

2.4.2.1. Berechnung der Eliminationshalbwertszeit

Da für Rifampicin keine Möglichkeit einer vergleichbaren iv-Applikation zur Verfügung stand, konnten nur Halbwertszeiten aus Tagesprofilen mit oraler Applikation von RMP errechnet werden. In den meisten Fällen ist dies bei RMP ohne große Schwierigkeit möglich. Es existieren etliche Fälle, in welchen die 4, 7 und 10 Stunden-Konzentrationen im Plasma bereits auf einer Eliminationsgeraden liegen. Dies ermöglichte die Berechnung von e-Funktionen der Elimination und zugehörigen Eliminationshalbwertszeiten unter weitgehend standardisierten Bedingungen.

In den Fällen, in welchen die Halbwertszeiten wie bei EMB beschrieben nur aus zwei Punkten errechnet werden mußten, ist mit einer nicht unerheblichen Streuung zu rechnen.

Die Eliminationskinetik von RMP wird im halblogarithmischen Maßstab vereinfachend als linear angenommen, obwohl sie etwa 8 Stunden nach Medikation vom linearen Verlauf abweicht (Spring und Dettli,1967). Der dadurch entstehende Fehler ist zu vernachlässigen. Die Konzentrationen 8 Stunden nach Medikation liegen unter unserer Nachweisgrenze.

2.4.2.2. Quantitative Bestimmung der Bioverfügbarkeit

Der Vergleich der FUK_{iv} und der FUK_{oral} ist bei RMP infolge des wesentlich kleineren Anteils von S_2 wegen erheblich kürzerer Halbwertszeit und der z.T. sehr

viel exakter ermittelbaren Halbwertszeit[1] viel zuverlässiger als bei EMB.

Weiterhin werden Höhe und Lage der Maxima, sowie die Überschreitung der MIC in Stunden für die Beurteilung herangezogen.

Der Wert von 0,5 mcg/ml entspricht der von Sensi et al.(1966) angegebenen MIC für RMP auf Mycobacterium hominis H 37 RV und die meisten anderen wichtigen Stämme und wird auch von anderen Autoren als richtiger Wert für die minimale Hemmkonzentration in vivo (die sich von der auf Löwenstein-Jensen um den Faktor 10 unterscheidet; Untersuchungen von Binda et al.(1971), Pallanza et al.(1967), Arioli et al. (1967), Rist N.(1969)) angesehen und entspricht den Erfahrungen am Zentralkrankenhaus Gauting[2].

In den Fällen, in welchen eine e-Funktion errechnet werden konnte, ist es möglich, ab Beginn dieser e-Funktion mit der Formel für S_2 zu rechnen. Genauere Beschreibung und Bewertung dieser Möglichkeit unter 2.4.3.2.

Für alle Angaben, die hier nicht ausdrücklich erwähnt sind, gilt das bei EMB beschriebene Verfahren.

2.4.2.3. Zusammenfassung und Bewertung

Die Berechnung der FUK ist bei Rifampicin genauer (kürzere Halbwertszeit und kleinerer Anteil von S_2 an S) als bei Ethambutol.

Höhe und Lage der Maxima, sowie die Zeit der Überschreitung der MIC im Plasmakonzentrationsverlauf werden trotzdem analysiert.

---

[1] Der prozentuale Anteil von S_2 an der gesamten FUK beträgt bei 14 von 20 Profilen mit intraindividuellem Vergleich der Rifampicin-Resorption (7 Patienten), - bei 6 Profilen konnte die Halbwertszeit mit e-Funktionen ohnehin weitgehend gesichert werden - 7,08% ± 5,55%. Der Einfluß einer evtl. methodisch bedingten Streuung der Halbwertszeit auf die FUK ist also gering.

[2] Prof. Petersen, persönliche Mitteilung

2.4.3. Isoniazid

2.4.3.1. Berechnung der Eliminationshalbwertszeit

Isoniazid wird rasch resorbiert, verteilt sich sehr rasch und wird in einer halblogarithmisch linearen Kurve (d.h.proportional der Konzentration in einem Kompartiment), die meist in guter Annäherung bereits ab dem Maximum entsteht, eliminiert.

Dies ermöglichte es, in den allermeisten Fällen der Elimination eine e-Funktion anzupassen und aus dieser die Eliminationskonstante und -halbwertszeit zu errechnen (s.2.4.1.1., Berechnung der $t_{50\%}$ aus zwei Meßwerten).

In einigen Fällen war es infolge einer stark verzögerten Resorption nicht möglich, eine Eliminationshalbwertszeit anzugeben. Die dann in den Tabellen angegebenen Werte beziehen sich auf die Eliminationshalbwertszeit zum Zeitpunkt der letzten beiden Blutspiegelbestimmungen. Demgemäß war es nicht sinnvoll, die Fläche S_2 zu berechnen. Es wird in diesen Fällen nur der Wert für S_1 angegeben (jeweils besonders vermerkt).

2.4.3.2. Quantitative Bestimmung der Bioverfügbarkeit

Die Errechnung der e-Funktion hat den Vorteil, daß man ab dem Punkt, an dem die Punkteschar um die Eliminationsgerade sehr klein wird (r^2 gegen 1,0), die Formel für S_2 ($=S_{2'}$) und die Trapezformel nur bis zu diesem Punkt verwenden kann. Dieses Verfahren wird im folgenden als modifizierte Trapezformel bezeichnet.

Die Anwendung dieser modifizierten Trapezformel bietet die Möglichkeit, die Fläche unter dem Eliminationsteil der Kurve sehr exakt zu errechnen. Die Streuung im Invasionsteil der Kurve ist ohnehin sehr gering durch die kurzfristigen Konzentrationsbestimmungen zu Beginn jedes Tagesprofils.

Nachteil der modifizierten Trapezformel ist, daß der Fehler der ersten Blutspiegelkonzentration auf der Eliminationsgeraden voll als Faktor in die Errechnung der Fläche $S_{2'}$ eingeht. Eine Streuung dieses Wertes um 10% erbringt auch eine Streuung der Fläche $S_{2'}$ um ca. 10%, da die Fläche $S_{2'}$ den weitaus größten Teil der meisten Gesamtflächen S ausmacht. Wenn also begründeter Hinweis auf eine ungewöhnlich hohe Streuung des ersten Wertes der Eliminationsgeraden besteht, ist die Errechnung der FUK mit unmodifizierter Trapezformel vorzuziehen (in den Tabellen besonders vermerkt).

Genauer Ablauf der Berechnungen:

Die Konzentrationen der Werte ab dem Maximum werden in den Rechner (HP 65) eingegeben, die e-Funktion (Programmierung) gerechnet und das erhaltene r^2 verglichen mit den Korrelationskoeffizienten

die man erhält, wenn man die Werte ohne den Maximumwert und als zweites ohne den Wert nach dem Maximum (usw.) eingibt. Die e-Funktion mit dem besten Korrelationskoeffizienten wird den weiteren Berechnungen zugrundegelegt.

Aus ihr wird durch rechnerische Ermittlung zweier auf ihr gelegenen Konzentrationen die Eliminationshalbwertszeit errechnet.

Auf dieselbe e-Funktion wird die Formel für

$$S_{2'} = \frac{t_{50\%} \text{ i.Std.} \cdot 60 \cdot y_{t_e}}{\ln 2}$$

, wobei y_{t_e} die Konzentration am Beginn der rechnerisch ermittelten e-Funktion ist, angewandt.

Bis zu dieser Konzentration wird mit normaler Trapezformel, wie bei EMB beschrieben, gerechnet.

Für alle anderen Beurteilungskriterien gilt das bei EMB beschriebene Verfahren.

Weiter gilt $S = S_1 + S_2 - S_3$ oder $S = S_1 + S_{2'} - S_3$.

Wenn bei der Berechnung der $t_{50\%}$ bei oraler Applikation begründeter Hinweis auf eine Verfälschung der Eliminationshalbwertszeit durch noch überlagernde Invasion (Resorption) oder durch Veränderung der Eliminationskinetik besteht, kann die FUK mit der $t_{50\%}$ aus dem Tagesprofil mit iv-Applikation gerechnet werden. Dieses Verfahren wird im folgenden als Berechnung der FUK mit angepaßter Eliminationskonstante bezeichnet [1]. Der Fehler, der hierbei durch Vernachlässigung der Korrektur des Invasionsteils gemacht wird, beträgt, wie sich zeigen läßt, zwischen 2% und 4%.

2.1.3.2. Zusammenfassung und Bewertung

Die Errechnung der FUK und ihr Vergleich bei iv- und oraler Gabe erlaubt eine exakte Berechnung der Bioverfügbarkeit bei verschiedener Medikation und bei gestörter Resorption. Die Beurteilung der Höhe und Lage der Maxima und der Zeit der Überschreitung der minimalen Hemmkonzentration (MIC = 0,25 mcg/ml) während des Plasmakonzentrationsverlaufs hat untergeordnete Bedeutung.

---

[1] Die Korrektur der FUK auf die Endgeschwindigkeitskonstante ist umstritten, erscheint aber hier notwendig. (Vergl. Richtlinien für biopharmazeutische Studien beim Menschen, Med.pharmazeutische Studiengesellschaft e.V., Frankfurt/M.S.73 f)

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Bioverfügbarkeit bei Magenresezierten

3.1.1. Ethambutol

3.1.1.1. Ergebnisse

Der intraindividuelle Vergleich der Tagesprofile mit iv-Applikation mit den Profilen mit oraler Applikation bei einem Patienten ist infolge vermutlicher Änderung der Pharmakokinetik innerhalb eines längeren Beobachtungszeitraumes (mehrere Wochen) nicht möglich (s. 3.6. und Tab.29) Aus diesem Grund wird bei den Patienten R 1 - R 4, R 6 und R 7 auf den intraindividuellen Vergleich der FUK verzichtet.

Die an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführten Tagesprofile bei den Patienten R 5, R 8, R 9, R 12 und N 1 sichern hier die Vergleichbarkeit im intraindividuellen Vergleich.

Intraindividueller Vergleich:

Patient	FUK (E) [1] iv	FUK (E) oral	Bioverfügbarkeit in %
R - 5	3397	3576	105,3
R - 8	2415	2050	84,9
R - 9	2346	2165	92,3
R -12	2824	2124	75,2
MW	2746	2479	89,4% ± 12,7%

Tab. 5: Intraindividueller Vergleich der FUK bei Magenresezierten (n = 4)

---

[1] Die Einheit der FUK $\frac{mcg}{ml}$ · Min. wird im folgenden verkürzt angegeben: 1 $\frac{mcg}{ml}$ · Min.= 1 E

Interindividueller Vergleich:

	Magenresezierte (oral post)	Magengesunde (oral post)	Dim.
C_{max}	4,4 ± 1,3	3,4 ± 0,5	mcg/ml
t_{max}	2,2 ± 0,9	2,8 ± 1,1	Std.
t_{MIC}	7,5 ± 2,8	8,0 ± 1,2	Std.
Dos.	22,2 ± 1,8	22,9 ± 1,5	mg/kg KG

Tab.6: Interindividueller Vergleich von C_{max}, t_{max}, t_{MIC} bei Magenresezierten (n = 12) gegenüber den bei Magengesunden (n = 5) gefundenen Werten

	mehrfach Magenoperierte	einmal Magenoperierte	Magengesunde
C_{max}	2,8 mcg/ml	4,8 ± 1,1	3,4
t_{max}	3,0 Std.	2,1 ± 0,8	2,8
t_{MIC}	4,3 Std.	8,5 ± 3,3	8,0
Dos.	22,1 mg/kg	22,3 ± 2,1	22,9

Tab.7: Interindividueller Vergleich von C_{max}, t_{max}, t_{MIC} bei mehrfach Magenoperierten (n = 2) gegenüber einmal Magenoperierten (n = 10) und Magengesunden (n = 5)

3.1.1.2. Diskussion

Der intraindividuelle Vergleich zeigt eine gute Bioverfügbarkeit von EMB auch nach Magenresektion (ca. 90%). Im interindividuellen Vergleich zeigen die Magenresezierten höhere Maximalkonzentrationen von EMB im Plasmakonzentrationsverlauf, was auf die beschleunigte Resorption zurückzuführen ist (kürzere t_{max}). Die Maxima werden bei Magenresezierten um 30 bis 40 Min. früher erreicht.

Zwei Patienten erreichten auffällig niedrige Plasmakonzentrationen und überschritten die MIC nur kurz (Patient R 1 und R 3). Beide sind mehrfach am Magen operiert worden. Besonders der viermal am Magen operierte Patient R 1 ist offenbar ebenso behindert in seiner EMB-Resorption wie der gastrektomierte Patient (s.dort).

3.1.1.3. Zusammenfassung und klinische Bedeutung

Ethambutol wird von Magenresezierten mit seltenen Ausnahmen, die offenbar auf mehrfache Magenoperationen zurückzuführen sind, nicht schlechter als bei Magengesunden resorbiert.

Die Resorption wird durch Magenresektion erheblich beschleunigt (schnellere Magenentleerung).

Im Vergleich zur Literatur (Bruckschen,1970: Krishnaswami,1968) liegen die von uns gefundenen Mittelwerte der Serum-Maxima bei Magengesunden mit 3,4 mcg/ml in der Mitte der angegebenen Werte (2 - 5 mcg/ml), die Maximalwerte bei Magenresezierten an der oberen Grenze (4,4 bzw. 5,0 mcg/ml).

3.1.2. Rifampicin

3.1.2.1. Ergebnisse

	Magenresezierte post	Magengesunde post	Dim.
C_{max}	8,0 ± 3,4	10,9 ± 3,8	mcg/ml
t_{max}	2,3 ± 1,7	3,3 ± 0,8	Std.
t_{MIC}	9,5 ± 2,4	9,6 ± 1,3	Std.
FUK	2309 ± 1153	2638 ± 508	E.
$t_{50\%}$	2,0 ± 0,9	1,7 ± 0,5	E.
Dos.	8,5 ± 0,9	8,6 ± 0,9	

Tab.8: Interindividueller Vergleich von C_{max}, t_{max}, t_{MIC}, FUK bei Magenresezierten (n = 10) gegenüber den bei Magengesunden (n = 5) gefundenen Werten

	Magenresezierte	Magengesunde
C_{max}	0,43	0,35
t_{max}	0,74	0,24
t_{MIC}	0,25	0,16
FUK	0,50	0,19

Tab.9: Vergleich der Variationskoeffizienten bei Magenresezierten und Magengesunden

3.1.2.2. Diskussion

Magenresezierte erreichten bei etwas längerer Eliminationshalbwertszeit (+ 18,7%), bei wesentlich schnellerer Resorption (minus 1 Std. bei der Erreichung des Maximums) deutlich niedrigere Maxima [1] als Magengesunde(-26,6%) und eine etwa gleichlange Überschreitung der MIC (-1,7% [2]). Die FUK ist bei Magenresezierten etwas kleiner (-12,5%).

Die Schwankungen der Serumkonzentrationen sind bei Magenresezierten entsprechend allen untersuchten Parametern trotz des kleineren Kollektivs der Magengesunden gegenüber letzteren ganz wesentlich höher.

3.1.2.3. Zusammenfassung und klinische Bedeutung

Die Resorption von Rifampicin unterliegt bei Magenresezierten größeren Schwankungen besonders hinsichtlich der Resorptionsgeschwindigkeit und der resorbierten Menge. Sie scheint bei Magenresezierten viel mehr störenden und fördernden Einflüssen individuell ganz unterschiedlicher Art ausgesetzt zu sein als bei Magengesunden, bei denen offenbar von einer weitgehenden Kontinuität im Resorptionsverhalten von Rifampicin ausgegangen werden darf.

Eine Verschlechterung der Resorption im Vergleich zu Magengesunden, die zwischen 10 und 15% liegt und somit klinisch keine Konsequenzen hat, wurde festgestellt.

Magenresezierte resorbierten erheblich schneller als Magengesunde. Die Patienten erreichten ausnahmslos hohe Serum-Maxima (>6 mcg/ml), was bei Rifampicin, das hauptsächlich bakterizid wirkt, von besonderer Bedeutung ist.

Die von uns gefundenen durchschnittlichen Serum-Maximalspiegel bei Magengesunden (8 - 11 mcg/ml) stimmen gut mit den von Pechère(1970) (7,5 - 9,8 mcg/ml), Beewkes et al.(1969) (7 mcg/ml), Oschkinat et al.(1970) (10 - 11 mcg/ml) und Garnham et al.(1976) (8,2 - 11,7 mcg/ml) überein. Manche Autoren fanden auch bei Magengesunden Werte, wie wir sie bei Magenresezierten fanden (6,5 - 8,0 mcg/ml; Mlzoch(1970),Jeanes et al.(1972).

---

[1] Die C_{max} schwankt bei Magenresezierten zwischen 5,0 und 16,0 mcg/ml, bei Magengesunden 7,5 und 16,0 mcg/ml. Auf Grund der großen Breite wird dem Vergleich der FUK mehr quantitative Aussagekraft beigemessen.

[2] Die MIC wird bei beiden Kollektiven gleichlang überschritten, da die Magenresezierten eine durchschnittlich längere Eliminationshalbwertszeit aufwiesen.

3.1.3. Isoniazid

Für den intraindividuellen Vergleich der FUK gilt das bei EMB (s.3.1.1.1.) Gesagte.

Für den interindividuellen Vergleich werden die magengesunden Patienten N 1, N 4 und N 5 herangezogen (N 2 und N 3 erhielten ein INH-Depotpräparat).

3.1.3.1. Ergebnisse

intraindividueller Vergleich

Patient	FUK in E. iv	FUK in E. oral	Bioverfügbarkeit in %
R - 5	2364	2287	96,7
R - 8	2877	2940	102,2
R - 9	2056	1700	82,7
R -12	487	398	81,7
MW	1946	1831	90,8 ± 10,2

Tab.10: Intraindividueller Vergleich der FUK bei Magenresezierten (n = 4)

interindividueller Vergleich

	Magenresezierte	Magengesunde	Dim.
C_{max}	5,7 ± 1,7	4,5 ± 1,9	mcg/ml
t_{max}	1,2 ± 0,6	1,4 ± 0,8	Std.
t_{MIC}	11,2 ± 5,4	10,2 ± 3,6	Std.
FUK	1605 ± 1031	1252 ± 705	E.
HWZ	2,5 ± 1,2	2,0 ± 0,5	Std.
Dos.	6,5 ± 0,8	6,1 ± 0,5	mg/kg KG

	Magenresezierte	Patient N - 1	
FUK paarig	90,8 ± 10,2	92,5%	%

Tab.11: Interindividueller Vergleich von C_{max}, t_{max}, t_{MIC}, FUK bei Magenresezierten (n = 11) gegenüber den bei Magengesunden gefundenen Werten (n = 3)

3.1.3.2. Diskussion

1. Diskussion der Standardabweichungen

Die hohen Standardabweichungen bei der FUK, aber auch die hohen Variationskoeffizienten bei den Maxima und der t_{MIC} sind vornehmlich Folge der genetisch bedingten Unterschiedlichkeit im INH-Metabolismus und damit in der Eliminationshalbwertszeit. Dies wird sehr deutlich, wenn man die FUK der Magenresezierten untereinander der FUK der Magenresezierten im intraindividuellen Vergleich (paarige Auswertung) gegenüberstellt.

FUK: Magenresezierte unpaarige Auswertung MW $\pm$ s : 1605 $\pm$ 1031 E.

FUK: Magenresezierte paarige Auswertung MW $\pm$ s 95,5 $\pm$ 11,3 %

2. Diskussion der Ergebnisse

Der intraindividuelle Vergleich zeigt eine 80 - 100%ige Bioverfügbarkeit von INH bei Magenresezierten.

Der interindividuelle Vergleich zeigt, daß bei nahezu gleicher Resorptionsgeschwindigkeit, gemessen an der Zeit bis zum Erreichen des Maximums und annähernd gleicher Dosierung (Magengesunde - 7,0%), die Magenresezierten höhere Werte in der FUK, den Maxima des Blutspiegelverlaufs und in der Zeit der Überschreitung der MIC erreichen. Da auch die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit bei den magengesunden Vergleichspatienten um 20% tiefer liegt, wird aus diesen Werten keine signifikant bessere Resorption bei Magenresezierten abgeleitet. Der Unterschied in den durchschnittlichen Halbwertszeiten könnte als Zeichen einer langsameren Verstoffwechselung von INH bei Magenresezierten im Sinne beispielsweise der gastropriven Hepatose verstanden werden. Infolge des kleinen Vergleichskollektivs und durch die starke Streuung der INH-Halbwertszeit kann dieser Schluß nur Hypothese sein.

Bezieht man die beiden Depot-Blutspiegelkurven mit in die Betrachtung ein, so verringern sich die Unterschiede zwischen Magenresezierten und Magengesunden erheblich.

Auch die beiden mehrfach Magenoperierten erreichten normale INH-Plasmakonzentrationen.

3.1.3.3. Zusammenfassung und klinische Bedeutung

Isoniazid wird bei Magenresezierten nahezu vollständig resorbiert (um 90 %). Höhere Werte in der FUK, der Zeit der Überschreitung der MIC und in der C_{max} bei Magenresezierten gegenüber Magengesunden werden bezüglich der Resorptionsqualität mit Zurückhaltung beurteilt.

Wie eingangs dargestellt fand auch Matilla (1969) keine verschlechterte INH-Resorption bei Magenresezierten. Die Resorption bei Magengesunden wurde von Wagner(1964) mit 75 - 98 % angegeben. Die von uns gefundenen Blutspiegelmaxima stimmen mit den von Puziewicz(1955), Garnham(1976) und anderen Autoren (s.Literaturangabe) gut überein.

3.2. Intraindividueller Vergleich der Resorption von Ethambutol und Isoniazid nach Zweidrittelresektion des Magens mit der Resorption nach totaler Gastrektomie

3.2.1. Ethambutol

3.2.1.1. Ergebnisse

	nach Zweidrittel-resektion	nach totaler Gastrektomie	Dim.
C_{max}	3,4	2,6	mcg/ml
t_{max}	2,0	1,0	Std.
t_{MIC}	5,0	5,2	Std.
FUK	75,2 (2124 E.)	54,5 (1875 E.)	% der FUK_{iv} E
Dos.	20,9	21,8	mg/kg KG

Tab.12: Vergleich von C_{max}, t_{max}, t_{MIC}, FUK nach Zweidrittelresektion des Magens und nach totaler Gastrektomie bei demselben Patienten

3.2.1.2. Diskussion

Die totale Gastrektomie beschleunigte zwar, zumindest initial, die Resorption von EMB, dennoch wurde nur ein erheblich (- 23,5%) niedrigeres Maximum erreicht. Die Überschreitung der MIC ist - offenbar durch eine retardierte Resorption in einem späteren Stadium - in beiden Fällen gleichlang. Die errechnete FUK liegt um mehr als 20% niedriger als die FUK nach Zweidrittelresektion.

Es zeigte sich also eine erhebliche Einschränkung der Resorption von EMB. Dieser Befund geht parallel mit den Befunden bei den mehrfach magenoperierten Patienten R - 1 und R - 3 (s.3.1.1.1.). Auch diese zeigten eine deutliche Einschränkung der EMB-Resorption. Das Resorptionsverhalten scheint also weitgehend davon abhängig zu sein, wie wesentlich der Eingriff am Magen war und wieviel reseziert wurde.

Eine einfache Billroth II-Resektion schränkt die Resorptionsfähigkeit für EMB offenbar noch nicht ein (s.3.1.1.1.). Da die anamnestischen Daten bezüglich der oft Jahre bis Jahrzehnte zurückliegenden Magenoperationen vielfach sehr spärlich

sind und über den Befund "Zweidrittelresektion" oft nicht hinausgehen, kann in dieser Arbeit nicht ein bestimmter Eingriff als resorptionshindernd oder resorptionsfördernd herausgestellt werden.

Über den Resorptionsort von EMB ist nichts bekannt. Möglicherweise wird jedoch ein Teil im Magen resorbiert. Dieser Teil scheint bei totaler Gastrektomie nicht mehr oder nicht mehr vollständig in tieferen Darmabschnitten zur Resorption zu gelangen. Demnach handelt es sich um mindestens 40 - 60%.

3.2.1.3. Zusammenfassung und klinische Bedeutung

Die deutliche Einschränkung der Resorption von EMB nach totaler Gastrektomie und/oder mehrfachen Magenoperationen kann noch nicht sicher einer physikalischen, chemischen oder topischen Ursache zugeschrieben werden. Nach totaler Gastrektomie und weitgehenden Magenresektionen sind daher Kontrollen der Plasmakonzentration bei der Therapie mit EMB von wesentlichem therapeutischen Interesse.

3.2.2. Isoniazid

3.2.2.1. Ergebnisse

	nach Zweidrittel-resektion	nach totaler Gastrektomie	Dim.
C_{max}	3,3	11,0	mcg/ml
t_{max}	2,0	0,5	Std.
t_{MIC}	4,8	5,9	Std.
FUK	81,7	84,7	% der FUK_{iv}
HWZ	0,9	1,1	Std.
Dos.	6,0	7,3	mg/kg KG

Tab.13: Vergleich von C_{max}, t_{max}, t_{MIC}, FUK nach Zweidrittelresektion des Magens und nach totaler Gastrektomie bei demselben Patienten

Applikations-weise	C_{max} nach Zweidrittelresektion	C_{max} nach totaler Gastrektomie
iv	3,1 mcg/ml	14,9 mcg/ml
oral	3,3 mcg/ml	11,0 mcg/ml

Tab.14: Vergleich der C_{max} im INH-Plasmakonzentrationsverlauf nach Zweidrittelresektion des Magens und nach totaler Gastrektomie

3.2.2.2. Diskussion

Die Resorption verläuft nach der totalen Gastrektomie wesentlich schneller (t_{max} 30 Min.). Bei annähernd gleichen Eliminationshalbwertszeiten erreichte der Patient nach der totalen Gastrektomie mehr als dreifach höhere Plasmakonzentrationen, obwohl die Dosierung nur vergleichsweise geringfügig (22%) höher lag (gleiche Dosis, niedrigeres Körpergewicht.

Die Bioverfügbarkeit errechnete sich jedoch zu beiden Zeitpunkten im Vergleich der FUK mit dem jeweils durchgeführten iv-Profil zu mehr als 80%.

Nur eine Kombination mehrerer Ursachen kann die reproduzierbar sehr unterschiedlich hohen INH-Plasmakonzentrationen nach Zweidrittelresektion und totaler Gastrektomie erklären. In erster Linie kommen dabei Änderungen der Eiweißbindung und des Verteilungsvolumens in Betracht. (Einige dieser Zusammenhänge werden in 3.6. diskutiert). Die Errechnung der Bioverfügbarkeit wird durch diese Einflüsse nicht gestört.

3.2.2.3. Zusammenfassung und klinische Bedeutung

Isoniazid wurde nach totaler Gastrektomie zu mehr als 80% resorbiert, eine Verschlechterung der Resorption durch die Gastrektomie besteht nicht. Die wesentlich höheren Plasmakonzentrationen nach totaler Gastrektomie sind nicht auf eine veränderte Bioverfügbarkeit zurückzuführen und werden nicht in notwendigem Zusammenhang mit der Gastrektomie gesehen. Sie werden in 3.6. zusammen mit anderen Befunden diskutiert.

3.3. Resorption von Antituberkulotika bei Anacidität

3.3.1. Ethambutol

3.3.1.1. Ergebnisse

	Magengesunde	Anacide	Dim.
C_{max}	3,4	3,1	mcg/ml
t_{max}	2,8	2,5	Std.
t_{MIC}	8,0	7,5	Std.

Tab.15: Vergleich von C_{max}, t_{max}, t_{MIC} bei Magengesunden (n = 5) und Anaciden (n = 2)

3.3.1.2. Diskussion

Es ist eine negative Beeinflussung der Plasmakonzentration von Ethambutol nachweisbar. Bei langsamerer Resorption werden diskret niedrigere Maxima und eine etwas kürzere Überschreitung der MIC erreicht.

3.3.1.3. Zusammenfassung und klinische Bedeutung

Eine klinisch nicht bedeutsame Verschlechterung (um 10%) der Bioverfügbarkeit von Ethambutol konnte gezeigt werden.

3.3.2. Rifampicin

3.3.2.1. Ergebnisse

	Magengesunde	Anacide	Dim.
C_{max}	10,9	7,8	mcg/ml
t_{max}	3,3	3,5	Std.
t_{MIC}	9,6	10,1	Std.
FUK	2638	2363	E.

Tab.16: Vergleich von C_{max}, t_{max}, t_{MIC}, FUK bei Magengesunden (n = 5) und Anaciden (n = 2)

3.3.2.2. Diskussion

Die Resorptionsfähigkeit der Patienten mit Anacidität scheint gegenüber Magengesunden leicht eingeschränkt zu sein. Die C_{max} liegt erheblich niedriger als bei Magengesunden; allerdings ist die Streuung innerhalb des Kollektivs erheblich.

Die Anaciden erreichten Maxima von 7,3 und 8,2 mcg/ml, Magengesunde zwischen 7,5 und 16,0. Auf Grund der großen Breite der erreichten Werte wird dem Vergleich der zugehörigen FUK mehr Aussagekraft hinsichtlich der Beurteilung der Bioverfügbarkeit beigemessen.

Die Resorptionsverschlechterung beträgt etwas über 10%.

3.3.2.3. Zusammenfassung und klinische Bedeutung

Der um 10% betragenden Resorptionsverminderung von Rifampicin bei Anacidität kommt keine wesentliche klinische Bedeutung zu.

3.3.3. Isoniazid

3.3.3.1. Ergebnisse

	Magengesunde (N-1,N-4,N-5)	Anacide	Dim.
C_{max}	5,5	4,2	mcg ml
t_{max}	1,4	3,5	Std.
t_{MTC}	10,2	-	Std.
FUK	1252	-	E.

Tab.17: Vergleich von C_{max} und t_{max} bei Magengesunden (n = 3) und Anaciden (n = 2)

3.3.3.2. Diskussion

Infolge der sehr langsamen Invasion wurde die logarithmisch-lineare Ausscheidungsphase nicht erreicht. Daher kann im Beobachtungszeitraum und im meßbaren Konzentrationsbereich eine Halbwertszeit nicht ermittelt werden. Da hiermit die Fläche S_2 fehlt, kann auch die FUK nicht angegeben werden.

Eine erhebliche Verlangsamung der Resorption von INH bei Anacidität kann gezeigt werden. Für eine quantitative Einschränkung der Resorption fand sich kein Hinweis.

3.3.3.3. Zusammenfassung und klinische Bedeutung

Die erhebliche Verlangsamung der Isoniazid-Resorption bei Anacidität geht ohne quantitative Einschränkung der Bioverfügbarkeit einher. (Vergl. Abb. 11)

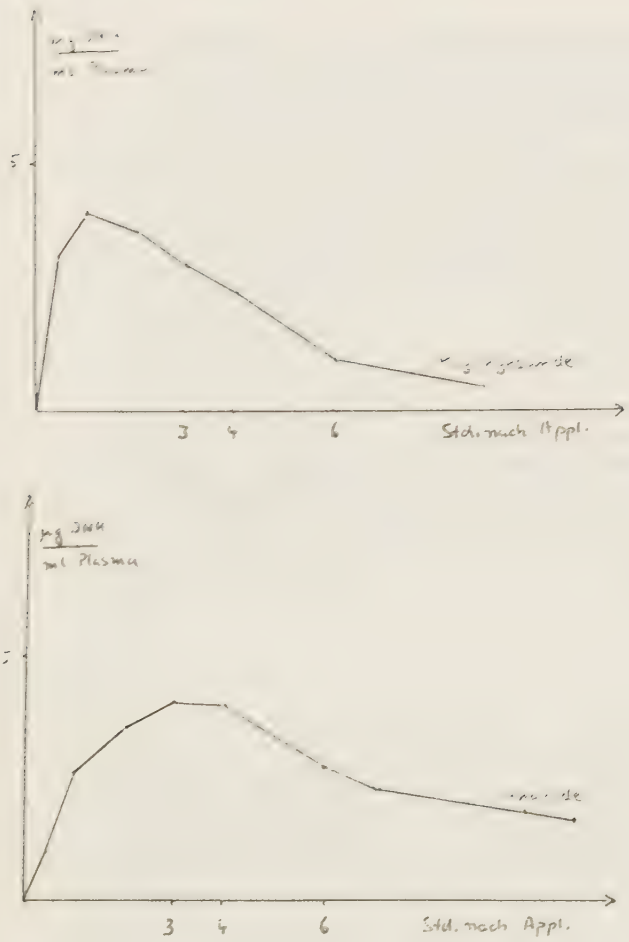


Abb. 11: Verlauf der INH-Plasmakonzentration bei Magengesunden und bei Patienten mit Anacidität

3.4. Vergleich der Resorption bei prae- und postprandialer Medikation bei Magenresezierten

Es ist bei Magengesunden mehrfach untersucht, ob Antituberkulotika besser prae- oder postprandial verabreicht werden. Beeuwkes, Buytendijk und Maesen(1969) fanden eine schnellere Resorption bei praeprandialer Gabe von Rifampicin. Jeanes et al.(1972) fanden bei praeprandialer Gabe höhere Serum-Maxima für RMP; eine bessere Resorption von RMP praeprandial fand auch Riess(1968), außerdem sei auf die Untersuchungen von Hussels(1969) verwiesen. Therapeutisch mehr Erfolg bei praeprandialer Applikation erzielte Gill(1976) in Zambia. Bruckschen(1970) untersuchte die Resorption von EMB bei fastenden und nicht fastenden Probanden und fand bei den nicht fastenden deutlich höhere Plasmakonzentrationen und eine höhere Ausscheidung im Urin. Einen Effekt gleichzeitiger Nahrungsaufnahme auf die Resorption fand er jedoch nicht. Neueste Untersuchungen von Melander(1976) zeigen eine größere Biovailibility von Isoniazid, wenn praeprandial appliziert wird.

Die Resorptionsunterschiede bei prae- und postprandialer Medikation bei Magenresezierten sind bisher für Antituberkulotika nicht untersucht.

3.4.1. Ethambutol

3.4.1.1. Ergebnisse

Interindividuelle Auswertung (n = 12)

	Medikation prae	Medikation post	Dim.
C_{max}	5,0	4,4	mcg/ml
t_{max}	1,6	2,2	Std.
t_{MIC}	6,7	7,5	Std.
FUK	1815	1928	E.

Tab. 18: Vergleich von C_{max}, t_{max}, t_{MIC}, FUK bei Magenresezierten (n = 12)

Intraindividuelle Auswertung (n = 6)

Die C_{max} ist bei 4 Patienten praeprandial deutlich höher, bei den beiden anderen postprandial ganz geringfügig höher;

die t_{max} ist bei praeprandialer Gabe bei 3 Fällen erheblich kürzer, bei 2 gleich und 1 Fall etwas länger;

die t_{MIC} ist bei 3 Patienten gleich, bei 2 Patienten praeprandial größer, bei 1 Patienten postprandial;

die FUK ist bei 3 Patienten praeprandial größer, bei 2 Patienten annähernd gleich, bei 1 Patienten postprandial größer.

3.4.1.2. Diskussion

Infolge schnellerer Resorption (t_{max} - 0,6 Std.) werden bei praeprandialer Applikation höhere Maxima (+ 13,9%) bei kürzerer Überschreitung der minimalen Hemmkonzentration (-10,6%) erreicht. Die FUK ist praeprandial mit der postprandial erreichten FUK im Rahmen der Meßgenauigkeit gleich (Differenz 6%). Auch bei intraindividueller Auswertung ergeben sich keine Vorteile für eine bestimmte Applikationsweise.

3.4.1.3. Zusammenfassung und klinische Bedeutung

Die postprandiale Medikation von Ethambutol verzögert die Resorption deutlich. Dadurch werden bei praeprandialer Applikation höhere Maxima erzielt. Die minimale Hemmkonzentration von Ethambutol wird allerdings bei postprandialer Verabreichung länger überschritten, was bei dem vornehmlich bakteriostatisch wirkenden Ethambutol unter Umständen von größerer Bedeutung ist als die Serum-Maximalkonzentration. Da prinzipiell eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit bei postprandialer Medikation angenommen werden darf, spricht bei Magenresezierten nichts für die praeprandiale Medikation.

3.4.2. Rifampicin

3.4.2.1. Ergebnisse

Interindividuelle Auswertung

	prae	post	Dim.
C_{max}	6,7 = - 16,3 %	8,0	mcg/ml
t_{max}	2,5 = + 8,7 %	2,3	Std.
t_{MIC}	8,6 = - 9,5 %	9,5	Std.
FUK	1797 = - 22,2 %	2309	E.
FUK paarig		+ 809 E. (gegenüber prae)	

Tab.19: Gegenüberstellung der Rifampicin-Resorption bei oraler Dreierkombination von EMB, RMP und INH, prae- und postprandiale Applikation, interindividueller Vergleich (n = 11)

Intraindividuelle Auswertung

	prae > post	post > prae	gleich	Differenz prae < post	Dim.
C_{max}	3 Patienten	3 Patienten	0 Pat.	-1,97 = 22,6%	mcg/ml
t_{max}	3 Pat.	2 Pat.	1 Pat.	-0,17 = 6,4%	Std.
t_{MIC}	1 Pat.	4 Pat.	1 Pat.	-1,74 = 16,3%	Std.
FUK paarig	1 Pat.	4 Pat.	1 Pat.	- 809 = 31 %	E.

Tab.20: Intraindividueller Vergleich von C_{max}, t_{max}, t_{MIC}, FUK bei prae- oder postprandialer Applikation von RMP (n = 6)

3.4.2.2. Diskussion

Bei offenbar nicht wesentlich unterschiedlicher Resorptionsgeschwindigkeit werden postprandial durchschnittlich deutlich höhere Maxima, eine längere Überschreitung der MIC und eine größere FUK gefunden. Die bei praeprandialer Verabreichung gefundenen Werte liegen zwischen knapp 10 % und mehr als 30 % niedriger als die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter bei postprandialer Medikation. Dies spricht deutlich für eine Einschränkung der Resorption bei praeprandialer Gabe bei Magenresezierten, was wohl auf die anderen Passage-Verhältnisse und die pH-Veränderungen zurückgeht, da bei Magengesunden die praeprandiale Medikation Vorteile hat (s.o.).

3.4.2.3. Zusammenfassung und klinische Bedeutung

Es konnte bei Magenresezierten kein Vorteil der bei Magengesunden beschriebenen besseren Resorption von Rifampicin bei praeprandialer Medikation festgestellt werden. Eine Reihe von Hinweisen für eine bessere Resorption von Rifampicin bei postprandialer Medikation bei Magenresezierten konnte gezeigt werden. Es besteht kein Grund, Magenresezierten Rifampicin praeprandial zu verabreichen.

3.4.3. Isoniazid

3.4.3.1. Ergebnisse

Interindividuelle Auswertung (n = 11)

	prae	post	Dim.
C_{max}	7,0	5,7 = - 18,6 %	mcg/ml
t_{max}	0,6	1,2 = + 100 %	Std.
t_{MIC}	11,0	11,2 = + 1,8 %	Std.
FUK	1648	1605 = - 2,6 %	E.

Tab.21: Gegenüberstellung der INH-Resorption bei prae- und postprandialer Verabreichung, interindividueller Vergleich, n = 11

Intraindividuelle Auswertung (n = 6)

C_{max}: bei 5 Patienten praeprandial höhere Maxima
bei 1 Patienten postprandial
MW postprandial -1,2 mcg/ml = 17,5 %

t_{max}: bei 3 Patienten postprandial länger,
bei 3 Patienten gleich
MW postprandial +0,4 Std. = 75,3 %

t_{MIC}: bei 3 Patienten Abweichungen 5 %
bei 2 Patienten postprandial und
bei 1 Patienten praeprandial länger
MW postprandial -0,4 Std. = 3,6 %

FUK: bei 4 Patienten annähernd gleich
bei 2 Patienten postprandial etwas kleiner
MW postprandial -10,9 %

3.4.3.2. Diskussion

Die Isoniazid-Resorption wird durch praeprandiale Medikation ganz erheblich beschleunigt. Die Maxima werden bereits nach 30 Min., spätestens 60 Min. erreicht, bei postprandialer Verabreichung nach 30 - 120 Min. (MW s.o.). Dadurch werden bei gleichlanger Überschreitung der MIC praeprandial erheblich höhere Maxima erreicht, obwohl die resorbierte Menge postprandial nicht wesentlich unter der praeprandial resorbierten Menge liegt (innerhalb der Meßgenauigkeit).

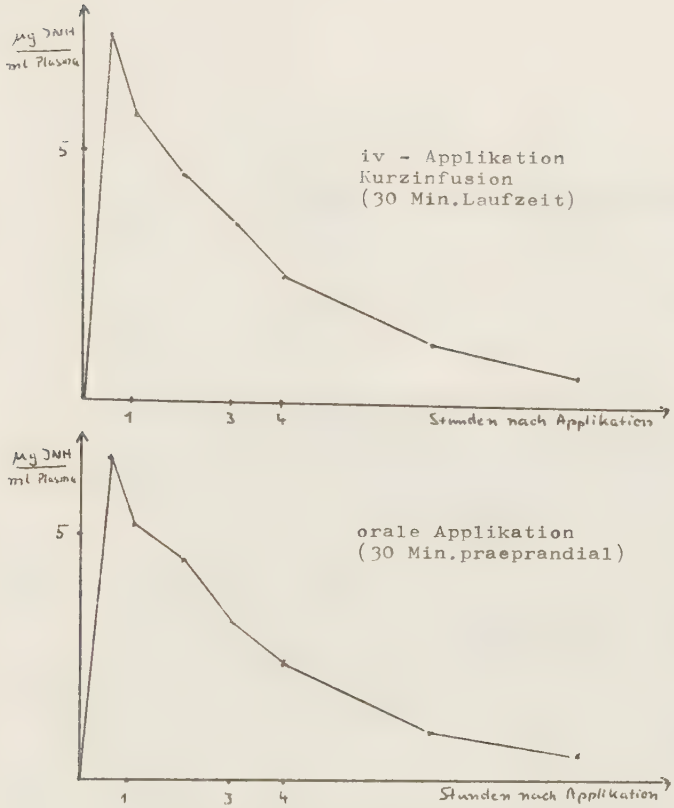


Abb.12: INH-Plasmakonzentrationen: Vergleich der iv-Applikation mit der oralen praeprandialen Applikation bei Magenresezierten; Mittelwertkurven

3.4.3.3. Zusammenfassung und klinische Bedeutung

Durch praeprandiale Applikation von Isoniazid werden bei magenresezierten Patienten sehr schnell hohe Plasmakonzentrationen erreicht. Ihr Verlauf entspricht nahezu einer intravenösen Kurzinfusion von 30 Min. Mittelwertkurven s.Abb.12.

Aus diesen Gründen ist es seitens der Pharmakokinetik und seitens der erreichten Wirkspiegel von Isoniazid bei magenresezierten Patienten (wahrscheinlich auch bei magengesunden Patienten) möglich, auf eine intravenöse Infundierung von Isoniazid zugunsten der peroralen und praeprandialen Applikation zu verzichten. Eine nennenswerte quantitative Einschränkung der Resorption von Isoniazid durch postprandiale Verabreichung scheint nicht zu bestehen.

3.5. Interpretation auffälliger Blutspiegelverläufe

3.5.1. Ethambutol

3.5.1.1. Ergebnisse

In einer Vielzahl von Kurven der Plasmakonzentrationen zeigt sich eine Zweigipfligkeit, bei einem weiteren Profil eine Stufe in der Evasion, die infolge des 1-stündigen Meßabstandes denselben Zustand darstellen kann. Bei einem Patienten zeigte sich eine Verzögerung der Invasion mit folgender Invasionsbeschleunigung.

Auch der gastrektomierte Patient zeigte einen zweigipfligen Verlauf der Plasmakonzentration. Ein Patient zeigte eine Reproduzierbarkeit der zweigipfligen Plasmakonzentrationskurve bei zwei postprandialen Profilen.

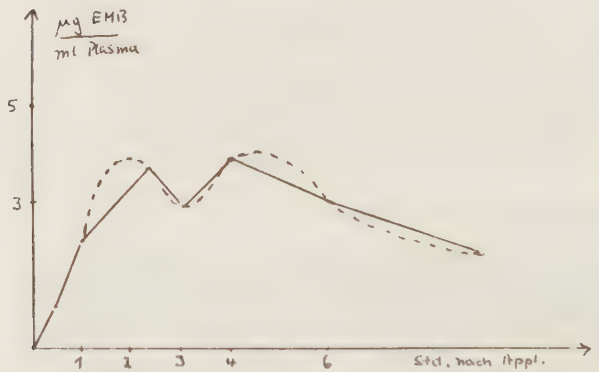


Abb.13 Zweigipflige Blutspiegelverläufe Ethambutol

Eine Übersicht über die Patienten und die Applikationsweisen, bei denen die oben beschriebenen Phänomene auftraten, zeigt Tab.22.

Pat.	Applikationsweise	Bemerkung
R-5	postprandial	Stufe in der Evasion
R-6	postprandial	Invasionsverzögerung
R-9	postprandial	Zweigipfligkeit
R-10	postpr.Profil 1	"
R-10	postpr.Profil 2	"
R-12E	postprandial	"
A-2	postprandial	"
N-2	postprandial	"
N-3	postprandial	"

Tab.22:Auffällige Blutspiegelveräufe und Applikationsweise, Ethambutol

3.3.1.2. Diskussion

Auffällig ist bei diesen Fällen, daß die Zweigipfligkeit ausschließlich bei postprandialer Medikation auftrat. Dies spricht für eine Beeinflussung des im Magen-Darm-Kanal befindlichen Ethambutols durch den Nahrungsbrei. Es ist denkbar, daß dieser einen Teil des Ethambutols reversibel adsorbiert und an späterer Stelle - in einem noch zur Resorption fähigen Darmabschnitt - wieder freisetzt. Eine Reabsorption scheidet als Erklärung praktisch aus, da Ethambutol nicht biliär eliminiert wird.

3.3.1.3. Zusammenfassung

Zweigipflige Ethambutol-Kurven werden als Zeichen einer Beeinflussung des im Magen-Darm-Trakt befindlichen Ethambutols durch den Nahrungsbrei gesehen.

3.5.2. Rifampicin

3.5.2.1. Ergebnisse

Bei zwei Patienten zeigte sich eine Stufe in der Invasion, bei zwei anderen Patienten Stufen in der Evasion, davon bei einem in zwei Profilen.

Übersicht

Pat.	Applikations-weise	Bemerkung
R-4	postprandial	Stufe in der Invasion
R-5	postprandial II	Stufe in der Evasion
R-7	praeprandial	Stufe bei Invasion u. Evasion
	postprandial	Stufe bei Evasion
N-1	praeprandial	Stufe in der Evasion

Tab. 23: Auffällige Blutspiegelverläufe und Applikationsweise, Rifampicin

3.5.2.2. Diskussion

1. Stufen im Evasionsteil:

Rifampicin wird zum größten Teil biliär eliminiert. Da die Stufen im Verlauf der Plasmakonzentrationen teilweise bei prae- und teilweise bei postprandialer Applikation und im Schnitt erst etwa 3 Std. nach Applikation auftraten, ist eine Reabsorption nicht auszuschließen, zumal die lange Halbwertszeit des Rifampicins gegenüber dem Rifamycin SV wiederholt durch die Reabsorption von biliär ausgeschiedenem Rifampicin erklärt wurde (Hussels, 1969). Der Unterschied besteht in diesem Fall dann nur darin, daß bei den oben genannten Fällen offenbar plötzlich eine größere Menge seitens der Gallenblase angeboten wird, während sonst wohl eine kontinuierliche Reabsorption stattfindet.

Spring und Dettli (1967) wiesen auf das von einer logarithmisch-linearen Geraden abweichenden Eliminationsverhalten von Rifampicin hin und verwiesen dabei darauf, daß die Eliminationshalbwertszeit nach 8 Std. erheblich langsamer wird, was allerdings infolge des niedrigen Konzentrationsbereichs mikrobiologisch nicht meßbar sei. Allerdings ist eine Beeinflussung durch den Nahrungsbrei als zusätzliche oder einzige Ursache nicht auszuschließen, zumal das Ausmaß der Reabsorption nach biliärer Ausscheidung zur Erzeugung einer Stufe im Eliminationsverlauf nicht unerheblich sein mußte.

2. Stufen in der Invasion:

Stufen in der Invasion sind in aller Regel durch hemmende oder verzögernde Einflüsse in der Resorption erklärlich. Besonders deutlich ist dies beim Patienten R-4, bei dem das Maximum des Blutspiegelverlaufs auch erst nach 7 Std. auftrat. In den beiden Fällen konnten jedoch weder mit der Resorption interferierende Pharmaka verantwortlich gemacht werden, noch war ein anderer Parameter erkennbar, der die Resorption verschlechterte. Aus diesem Grund sind Nahrungsfaktoren und/oder Fragen der Darmdurchblutung im Vordergrund zu sehen. Infolge des relativ seltenen Auftretens wird dieser Erscheinung klinisch nicht sehr viel Gewicht beigemessen, zumal die Gesamtresorption in diesen Fällen nicht drastisch eingeschränkt war.

3.1.2.3. Zusammenfassung

Vom üblichen Blutspiegelverlauf abweichende Rifampicin-Blutspiegelkurven werden unter Beachtung von Parametern wie Reabsorption und Beeinflussung durch Nahrungsaufnahme diskutiert. Klinisch kommt diesen Erscheinungen untergeordnete Bedeutung zu.

.5.3. Isoniazid

Bei Isoniazid trat nur in einem Fall eine Zweigipfligkeit der Blutspiegelkurve auf, die durch einen methodischen Fehler erklärt wird (Patient R-1 prae), da dieser Wert als einziger nicht auf der logarithmisch-linearen Eliminationsgeraden liegt, und in anderen Fällen ein Abweichen von dieser Eliminationsgeraden nie auftrat.

3.6. Vorschläge zum methodischen Vorgehen bei Bestimmungen von Plasmakonzentrationen von Pharmaka im intraindividuellen Vergleich

3.6.1. Ursachen von intraindividuell stark schwankenden Blutspiegeln

Wie mehrfach beschrieben traten bei der Bestimmung von Ethambutol- und Isoniazid-Resorptionsquoten mittels FUK einige Male Prozentsätze der oralen Resorption von über 100 % der iv-Applikation auf. Diese Phänomene sowie die teils sehr ausgeprägten Schwankungen der Rifampicin-Spiegel auch im intraindividuellen Vergleich sollen im folgenden erläutert und diskutiert werden.

Derartige Ungleichmäßigkeiten im Ansprechen des individuellen Organismus auf ein Pharmakon lassen sich u.a. vor allem auf folgende Einflüsse zurückführen:

gestörter Parameter	Störfaktor
Eiweißbindung	interferierende Pharmaka
	interferierende Stoffwechselprodukte
	Leberfunktion
	Änderung der Eiweißmenge und -zusammensetzung durch Malabsorption nach Magenteil- oder Magentotalresektion (Änderungen des Gesamteiweißes und der einzelnen Fraktionen konnten in keinen Zusammenhang gebracht werden)
	Grunderkrankungen (Tbc, Magenresektion)
Verteilungsvolumen	das Verteilungsvolumen beeinflussende Pharmaka (z.B.Diuretika)
	mit dem Verteilungsvolumen interferierende Pharmaka
	Schwankungen im Körpergewicht und $NaCl/H_2o$-Haushalt
	Grunderkrankungen (Tbc, Magenresektion)

Metabolisierung	Interferenz mit anderen Pharmaka	
	Änderungen der Organfunktion von metabolisierenden Organen (Leber)	
	Änderungen der Pharmakokinetik durch das Pharmakon selbst (z.B. Enzyminduktion)	
	Leberdurchblutung	
Resorption	Magen-/Darm-Durchblutung	
	Passagegeschwindigkeit	
	Adsorption und Desorption (Dost)	
	Interferenz mit anderen Pharmaka	
	funktioneller und organischer Zustand resorbierender und aufbereitender Magen-/Darmabschnitte	
	pH-Wert bei der Resorption in Verbindung mit pK_a-Wert des Pharmakons	
Elimination	Funktionszustand der Eliminationsorgane (Niere, Leber)	
	Interferenz mit anderen Pharmaka (z.B. Kompetition in der renalen Ausscheidung)	
	Urin - pH	
Dosierung	EMB	22,33 ± 1,74 mg/kg KG
	RMP	8,54 ± 0,90 mg/kg KG
	INH	6,52 ± 0,73 mg/kg KG
	(Gesamtkollektiv)	
methodisch bedingte Schwankungen	Darstellung s. Methoden	

Diese einzelnen Phänomene, die einen z.T. sehr erheblichen Einfluß auf den Blutspiegelverlauf nehmen können und deren Aufzählung noch lange nicht vollständig ist, gewinnen in unseren Untersuchungen ein unterschiedliches Ausmaß an Bedeutung. Im folgenden wird für jedes Pharmakon eine kurze Diskussionsgrundlage geboten, welcher oder welche Parameter im jeweiligen spezifischen Fall besondere Beachtung verdienen.

Ethambutol:

Beim Ethambutol können methodisch bedingt erst Resorptionsquoten über 120 % als sicher falsch erhöht gelten. Dies liegt vor allem an der Schwierigkeit, eine korrekte Eliminationshalbwertszeit zu bestimmen.

Die Resorptionsquoten bei den Patienten R-2 (praeprandial), R-3 (praeprandial) gegenüber dem iv-Profil und R-4 (prae- und postprandial) überschreiten den Bereich methodischer Ungenauigkeit. In all diesen Fällen ist eine andere Metabolisierung bzw. Ausscheidung von Ethambutol, die sich in einer anderen $t_{50\%}$ widerspiegelt, hochwahrscheinlich. Aus diesem Grund wurde es speziell für Ethambutol dringend notwendig, einen Weg zu finden, um sicherzustellen, daß nicht eine andere Eliminationsgeschwindigkeit den Vergleich zweier Blutspiegelkurven möglicherweise drastisch verfälscht. Wir konnten (s.3.6.2.) zeigen, daß durch kurz aufeinanderfolgende Spiegelbestimmungen dieses Problem zu beheben ist.

Rifampicin:

Schwankende Plasmakonzentrationen auch im intraindividuellen Bereich sind in der Literatur (u.a. von Oschkinat und Flemming, Pechère und Raleigh,1970) bekannt. Sie lassen sich auf die starke Beeinflussung von RMP-Spiegel seitens der Resorption und der Metabolisierung (Enzyminduktion) sowie möglicherweise der Eiweißbindung zurückführen. Nach Riess(1968) und Beeuwkes(1969) korrespondieren die mikrobiologisch bestimmten RMP-Spiegel nur zu 25 bis höchstens 35 % mit dem frei diffundierenden, ungebundenen Rifampicin, welches ausschließlich metabolisiert wird (und mikrobiologisch aktiv ist). Die wiederholt betonte Anhängigkeit der Plasmakonzentrationen von der Leberfunktion [1] und die Reabsorption mit ihrer sicherlich hohen Beeinflußbarkeit durch Nahrungsaufnahme (vergl.Dost,1968, Beeinflussung von Badional durch Nahrungsaufnahme) sind weitere inkonstante Faktoren.

Dost(1968) sieht allgemein auch keine selbstverständliche Konstanz im Verteilungsvolumen und dem Distributionskoeffizienten.

Hinzu kommt, daß speziell der Tuberkulosekranke an einer Erkrankung mit erheblichen - großenteils exsudativen - Entzündungsprozessen leidet, welche durch ihren Einfluß auf die Durchblutung in verschiedenen Organgebieten, den Eiweißgehalt und die Eiweißzusammensetzung des Plasmas und den Flüssigkeitshaushalt im allgemeinen, mit Besserung oder Verschlechterung des Krankheitsbildes einen recht erheblichen Einfluß auf Verteilungsvolumen sowie Diffusions- und Rückdiffusionsgeschwindigkeit erlangen kann [2].

---

[1] evtl. hier auch im Sinne der gastropriven Hepatose

[2] Tiesler et al.(1976) fanden außerordentlich hohe Veränderungen in den Serum- und Gewebsspiegeln von Cephalosporinen bei entzündlichen Erkrankungen

Zusätzlich hat die Magenresektion unter Umständen auch erheblichen Einfluß auf die Eiweißzusammensetzung und den Eiweßgehalt des Plasmas. Allerdings treten auch bei an direkt aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführten Blutspiegelbestimmungen deutliche Schwankungen der RMP-Blutspiegel auf, die dann in erster Linie durch resorptive Vorgänge erklärt werden müssen (z.B. Patient R-9).

Isoniazid:

Falsch hohe Resorptionsquoten traten bei Isoniazid in folgenden Fällen auf:

Patient	Applikationsweise
R-2	prae- und postprandial
R-4	praeprandial
R-7	prae- und postprandial

Die über 100 % liegende Resorption bei Patient R-2 praeprandial und Patient R-7 postprandial könnte hinlänglich durch eine verlängerte $t_{50\%}$ erklärt werden.

Die restlichen drei Überhöhungen sind dadurch nicht ausreichend erklärt.

Paraaminosalicylsäure (Mizoch,1970, Boman,1970) und Butazolidin (R)(Puziewicz,1956) beeinflussen die INH-Blutspiegel nachhaltig, wurden aber in unseren Untersuchungen nicht verabreicht. Es ist gut möglich, daß noch weitere Pharmaka die INH-Blutspiegel erheblich beeinflussen. Derartige Phänomene können aber noch eine Fülle von anderen Ursachen als Grundlage haben (s.Übersicht). Auffällig ist jedoch, daß diese Störfaktoren offenbar alle durch kurz aufeinanderfolgende Blutspiegelbestimmungen ausgeschaltet werden.

Zusammenfassung und klinische Bedeutung

Die Eliminationshalbwertszeit war in unserem Kollektiv auch intraindividuell nicht konstant, sobald der Abstand der Profile den Zeitraum von wenigen Tagen überschritt. Der Änderung der Metabolisierungs- und Eliminierungsgeschwindigkeit im Laufe von Wochen wird große Bedeutung bei intraindividuellem Blutspiegelvergleich beigemessen. Diese Faktoren scheinen jedoch nicht die einzigen Störprodukte zu sein. Interferenzen mit anderen Pharmaka bezüglich Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung ist notwendigerweise verstärktes Augenmerk zu schenken.

3.6.2. Elimination von Störfaktoren beim intraindividuellen Vergleich von Plasmakonzentrationen

Bei 5 Patienten wurden die Bestimmungen an 2 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Dabei trat nie eine signifikant über 100 % liegende Resorption auf.

Bei 7 Patienten wurden die Profile mit je 1 Woche Abstand durchgeführt. Es traten dabei bei Ethambutol in 4 und bei Isoniazid in 5 Fällen Resorptionen von scheinbar über 100 % auf. Dies wurde oben als Hinweis dafür gesehen, daß Blutspiegelbestimmungen auch intraindividuell nicht selbstverständlich vergleichbar sind, sondern vielmehr die gleiche Stoffwechsellage zuerst gesichert sein muß.

Wir konnten feststellen, daß bei direkt aufeinanderfolgenden Bestimmungen offenbar keine deutliche Änderung der Pharmakokinetik beim einzelnen Individuum erfolgt, und somit die Bestimmungen vergleichbar bleiben und Grundlage von Resorptionsquotenbestimmungen sein können. Besonders deutlich wurde dies an einem Patienten, der extrem hohe INH-Spiegel aufwies im Vergleich zu den früheren (6 Monate zurückliegenden) Bestimmungen (R-12/R-12E). Es zeigte sich, daß auch Konzentrationsschwankungen um ein Mehrfaches des Ausgangswertes zuverlässige Resorptionsquotenbestimmungen noch zulassen, da die erhöhten Plasmakonzentrationen unabhängig von ihrer lang- oder kurzfristigeren Ursache - vorausgesetzt, es liegt nicht nur an einem Tag eine interferierende Zusatzmedikation oder ein anderer kontrollierbarer Störfaktor vor - am folgenden Tag ebenso erhöht (bzw. erniedrigt) sind.

Offenbar handelt es sich um Stoffwechsellagen, die sich innerhalb 24 - 48 Std. nie oder fast nie verändern, aber dennoch innerhalb von Wochen erheblichen Einfluß auf die Blutspiegelhöhe und deren Verlauf gewinnen können.

In besonderem Zusammenhang scheinen diese Phänomene mit der Tuberkulose und der Magenresektion zu stehen, durch welche offenbar Einfluß auf das Verteilungsvolumen, die Eiweißbindung, den intermediären Stoffwechsel (gastroprive Hepatose, Holle,1968) und die Elimination gewonnen wird.

Es ist infolge des hohen technischen Aufwandes und der nicht unerheblichen physischen und psychischen Belastung des Patienten ein Problem, an einem Individuum mehrere Blutspiegeltagesprofile mit jeweils 8 - 10 Blutentnahmen durchzuführen, zumal dann, wenn es sich um einen kranken und nicht um einen gesunden Probanden handelt.

In diesem Sinne ist auch das Fehlen von Angaben zu dieser Problematik in der Literatur zu sehen, da solche Untersuchungen selten und dann vornehmlich an gesunden Versuchspersonen durchgeführt werden.

Zusammenfassung

Exakte Resorptionsuntersuchungen von Antituberkulotika am Tuberkulosekranken im intraindividuellen Vergleich der Blutspiegelkurven bei iv-Medikation und oraler Applikation sollten ausschließlich an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt werden, um unkontrollierbare Störeinflüsse, die besonders durch den Krankheitsverlauf, aber auch ohne diese spezifischen Prozesse bedingt sein können, auszuschalten oder auf ein Mindestmaß zu reduzieren. Auf diese Weise kann der Einfluß resorptiver Veränderungen exakt gemessen werden, unabhängig davon, ob andere Faktoren die Höhe oder den Verlauf des Blutspiegels des jeweiligen Pharmakons positiv oder negativ beeinflussen.

4. Zusammenfassung

1. Ethambutol

Ethambutol wird von Magenresezierten gegenüber Magengesunden erheblich schneller und nicht schlechter resorbiert. Die postprandiale Applikation verzögert die Resorption und bewirkt dadurch eine längere Überschreitung der MIC.

Nach totaler Gastrektomie und mehrfachen Magenoperationen kann die Resorption auf 40 - 60 % herabgesetzt sein, weshalb in diesen Fällen Blutspiegelkontrollen notwendig erscheinen.

Anacidität beeinflußt die Ethambutol-Blutspiegel nur diskret negativ.

Zweigipflige Blutspiegelverläufe werden als Ergebnis von Adsorption und Desorption an den Nahrungsbrei interpretiert.

2. Rifampicin

Rifampicin unterliegt hinsichtlich der Resorptionsgeschwindigkeit und der resorbierten Menge erheblich höheren Schwankungen bei Magenresezierten als bei Magengesunden.

Die Resorption liegt quantitativ im Mittel geringfügig unter der bei Magengesunden.

Die postprandiale Medikation verbessert bei Magenresezierten im Gegensatz zu Magengesunden die Resorption.

Anacide resorbieren geringfügig schlechter als Magenresezierte.

Stufen in den Blutspiegelverläufen werden als Einfluß der Darmdurchblutung, gleichzeitiger Nahrungsaufnahme sowie der Reabsorption nach biliärer Exkretion interpretiert.

3. Isoniazid

Isoniazid wird von Magenresezierten vollständig resorbiert. Auch nach mehrfachen Magenoperationen und nach totaler Gastrektomie konnte keine erheb-

liche Resorptionsbehinderung festgestellt werden. Zum Teil auftretende höhere Spiegel bei Magenresezierten in Verbindung mit längerer Eliminationshalbwertszeit könnten als Folge einer gastropriven Hepatose zu verstehen sein.

Bei oraler praeprandialer Applikation erreichten Magenresezierte ebenso schnell und nahezu ebenso hohe Wirkspiegel wie bei intravenöser Verabreichung durch Kurzinfusion.

Anacidität verlangsamt die Resorption sehr erheblich, eine quantitative Einschränkung scheint nicht vorzuliegen.

4. Zum methodischen Vorgehen

Erhebliche, auch im intraindividuellen Vergleich auftretende Schwankungen der Plasmakonzentrationen erschweren die Aussage über die Resorptionsquoten bei ein und mehrere Wochen auseinanderliegenden Bestimmungen bei einem Individuum. Die Schwankungen werden zum Teil in besonderem Zusammenhang mit den Grunderkrankungen in unserem Kollektiv, der Tuberkulose und der Magenresektion, gesehen.

Im Interesse der Aussagekraft derartiger Studien wird beim intraindividuellen Vergleich ein Vorgehen vorgeschlagen, das die Bestimmungen der Plasmakonzentrationen nach intravenöser Verabreichung und oraler Medikation an jeweils aufeinanderfolgenden Tagen durchführt. Durch diese Technik erreichten wir zum Teil eine hervorragende Reproduzierbarkeit des Blutspiegelverlaufs eines Pharmakons an einem Patienten.

5. Literaturverzeichnis

Acocella G.: A metabolic and kinetic Study on the Association Rifampicin-Isoniazid in: Virchow: Symp. on Rifampicin a.a.O.

Antoniolo J.A., Schelling J.L., Steininger F., Borel G.A.: Effect of gastrectomy and of an anticholinerg drug on the gastroint. absorpt.of a sulfonamide in man, in: Int.J.clin.Pharmacol.,Therapy and Toxicol. 5, 212,(1971)

Arioli V., Pallanza R., Furesz S., Carniti M.: Rifampicin, a new Rifampicin I. Bact. studies in: Arzneimittelforschung 17, 523-537,(1967)

Bartmann K., Massmann W.: Blutspiegel des INH bei Erwachsenen und Kindern in: Beitr.Klin.Tbk. 122, 239-250,(1960), zitiert nach Schwabe H.K.a.a.O.

Beeuwkes H., Buytendijk J., Maesen F.: La Rifampicine dans la Traitement des Infections des Voies Respiratoires in: Le Poumon et le Coeur, T.XXV, 5,(1969)

Beggs W.H., Jenne J.W.: in: Tubercle 50, 4, 377-385,(1969)

Benkert K.: Pharmakokinetik von EMB bei Kindern in Anhängigkeit von der Dosis, Zentralkrankenhaus Gauting

Bercea O., Bonciocat N.: Introduction to a formal theory of the dosage regimen calculation in intermittent chemotherapy of tuberculosis, Bucharest,Roumania in: Arzneimittelforschung 2, 241-245,(1970)

Bergamini N., Fowst G.: in: Arzneimittelforschung S.952,(1965) zitiert nach Dost F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik a.a.O.

Biehl T.: Zur Pharmakokinetik von Rifampicin bei Patienten mit Operationen nach Billroth II, Zentralkrankenhaus Gauting

Binda G., Demenichui E., Gottardi A., Orlandi B., Ortelli E., Pacini B., Fowst G.: Rifampicin, a General Review in: Arzneimittelforschung 12 a,(1971)

Blaha H.: 27. Kongreß der deutschen Gesellschaft für Lungenkrankheiten und Tuberkulose, München, August 1976, in Vorbereitung

Blaha H., Petersen K.F.: Tuberkulose-Therapie in: Fortschritte der Medizin 87, 571 und 610,(1969)

Blaha H., Petersen K.F.: Grundsätze für die Chemotherapie der Tuberkulose in: Fortschritte der Medizin 87, 577(1969)

Bock H.E., Dengler H.J., Wirth W.: Klinische Pharmakologie. Bericht des Seminars für Klinische Pharmakologie in Oberursel/Taunus vom 12.-16.11.1973 Hsg.: Med.Pharmazeut.Studiengesellschaft e.V. Frankfurt/Main

Boman G.: Serum concentrations and Half-Life of Rifampicin after Simultaneous Oral Administration of Aminosalicylic Acid and Isoniazid in: Mlczoch: Neue Wege der Tub.Therapie a.a.O.

Boman G.et al.: Pharmakokin. Interact. between the Tuberculostatics Rifampicin, Para-Aminosalicylic Acid and Isoniazid in: Act.pharmacol.(Kbh.),28, Suppl.1, 4,15(1970)

Borg Ivar: Gastric Flow and Acidity before and after Billroth II and Billroth I for Gastro-Duodenal Ulcer in: Act.chir.Scand., Suppl.251, Stockholm,(1959)

Bourgeois P., Dubois-Verline Th.et al.: Etude comparative des traux chimiques et bacteriologiques de l'isoniacide dans le sang et les wines in: Rev.Tuberc.(Paris) 24,503-515,(1960) zitiert nach Schwabe H.K. a.a.O.

Braun M.: Zur Pharmakokinetik von Ethambutol bei Magenresezierten, Zentralkrankenhaus Gauting

Brodie B.B., Heller W.M.: Biovailibility of drugs: Proceedings of a conference. Washington D.C., Nov.1971 Karger, Basel(1972),Nachdruck aus Pharmacol.8, Nr. 1-3 (1972)

Bruckschen E.G.: Myambutol, Experimente und klinische Ergebnisse Frankfurt 1970, Ed.Cantor KG,Aulendorff/ Württ.

Büttner H., Hansert E., Stamm D.: Auswertung, Kontrolle und Beurteilung von Meßergebnissen in: Bergmeyer: Methode der enzymatischen Analyse S.319-321, Weinheim,(1970)

Chioléro René: La Rifampicin dans la traitement de la tuberculose pulmonaire active Tirage à part du journal Suisse de Medicine 104e année, 10, 356-364,(1974)

Dettli: Diffusionsgeschwindigkeit von Isoniazid im gefäßlosen Gewebe zitiert nach Schwabe H.K.a.a.O.

Dickinson J.M., Mitchison D.A.: The use of in vitro and in vivo Experiments with M.tub. in helping to plan Chemotherapie Regimens in: T.norske Laegeforen 95, 17/18, 1087-1089(1975)

Dost F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik, Thieme Stuttgart(1968)

Dymond L.C.and Russel D.W.: Rapid Determination of Isonicotinic Acid Hydrazide in whole Blood with 2,4,6-Trinitrobenzenesulphonic Acid, Halifax.,N.S.(Canada),(1969)

Eidus G.A.: Pharmacology of some Slow-Release Preparations of Isoniazid of Potential Use in Intermittent Treatment of Tuberculosis.
in: Lancet No.7746/340-343,(1972)/I,London/Engl.

Eidus L., Harnanansingh A.M.T.: A more sensitive Spectrophotometric Method for Determination of Isoniazid in Serum or Plasma
in: Clin.Chem. 17, 6,(1971)

Eidus L., Hodgkin M.M.: A new prep.disigned for moderately fast and fast metabolizers of the drug
in: Arzneimittelforschung (Drug.Res.) 25,7 (1975)

Erhard G.:.Chemotherapie der Tuberkulose, Fortbildungs- und Arbeitstagung im Zentralkrankenhaus Gauting der LVA-Obb. am 9.11.1968

Freerksen E.: in: Mlczoch: Neue Wege der Tub.Therapie a.a.O.

Fretheim, Bjarne: Post Operative Hypoproteinemia after Gastrectomies
in: Act.chir.Scand., Suppl.130, Vol.96 Drammen,(1947)

Furesz S. et al.: Chemical and biolog.properties of Rifampicin
in: Antibiot. und Chemotherapeut.,Vol.16,pp.316-351 Karger, Basel,(1970)

Furesz S., Scotti R., Pallanza R.et Mapelli E.: Rifampicin, a new Rifampicin Absorption, distribution and elimination in man
in: Arzneimittelforschung 17, 523-537 (1967)

Fust B.: Therapie der Tuberkulose mit Isoniazid, Bern,(1953) zitiert nach Schwabe H.K.a.a.O.

Garnham J.C.et al.: Brit.J.Clin.Pharmacol. 3,897,(1976)

Gill G.V.: Lancet 1135, 2 (1976)

Gladtke E., Hattingberg v.H.M.: Pharmakokinetik Springer,(1973)

Graf. Jannes Lammert de: Diss.ext./12990; INH Serumkonzentrationen(1969)

Grove D.C., Randall W.A.: Assay methods of Antibiotics
in: Medical Encyclopedia,(1955)

Goodman L.S., Gilman A.G.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York,(1975)

Hausmann G.: Über die Lungentuberkulose bei Magenresezierten, dargestellt am Krankengut des Zentralkrankenhauses Gauting,(1969)

Holland M.D.: Rifampicin - what dose for pulmonary tuberculosis?
in: S.Afr.med.J.46,20,604-608 (1972)

Holle F.: Spezielle Magenchirurgie, Springer, Berlin-Heidelberg,(1968)

Hussels H.J.:Comparison of rifampicin serum concentration in men following drug administration before and after breakfast.
in: Act.tub.pneum.belg.3-4: 270-275 (1969)

Hussels H.J.: Zur Methodik der Serum-Konzentrationsbestimmungen des neuen Antibiotikums Rifampicin
in: Med.Lab.22, Jahrg.9 (1969)

Jeanes C.W.L., Jessamine A.G., Eidus L.E.: Treatment of chronic drugresistant pulm.tub.with rifampicin and ethambutol
in: C.M.A.Journal, Vol.106, April 1972

Jenne J.W., Lapinski E., Dexter J., Hall W.H.: A study on the effects of frozen Storage on the Chemical and Bact.Determination of Isoniazid in whole and heat-deproteinized Serum.
in: Amer.Rev.of Resp.Dis. Nr.86/S.567 ff.,(1962)

Khruleva T.S.: Blood Levels of free Isoniazid and its Excretion with Urine after the Drug Administration by Varions Routes in Children Suffering from Lung Tuberculosis (Russ.)
in: Antiotiki 15, No.2,177-181 (1970),Moscow,USSR

Klein P.: Bakterielle Grundlagen der Chemotherapeutika
in: Lab.praxis, Springer, Berlin 1957

Kradolfer F.:Über eine neue Klasse von bactericid wirkenden Antibiotica unter spezieller Berücksichtigung von Rifampicin
in: Schweiz.med.Wschr.98, 16,622-627 (1968)

Krishnaswami K.V.: Ethambutol on the treatment of pulmonary tuberculosis
in: Proceedings of the 23 rd Nat.Conf.on TB & Chest Diseases, Bombay, 340 ff.,Jan.1968

Lode H., Frisch D., Naumann P.: Orale Antibiotikatherapie bei magenresezierten Patienten
in: Verh.dtsch.Ges.inn.Med.79, 837 (1973)

Lundh, Göran: Intestinal Digestion and Absorption after Gastrektomie
in: Act.chir.Scand.,Suppl.231, Stockholm 1958

Maggi N., Vigevani A., Pallanza R.: Specialia: Desacetyl-Rifampicins: Preparation and Antibact.Properties, Milano 1967
in: Experientia, Vol.24-Fasc.3, 209-211 (1968)

Mattila M.J. et al.: Absorption of Ethionamid, Isoniazid and Amino-Salicylic-Acid from the post Resection Gastroint.Tract.
in: Ann.Med.Exp.Fenn. 47,3,.209-212 (1969

Mattila M.J., Tahki S., Depart.of Pharm.,Univ. of Helsinki: Half lives of Isoniazid and Salicylic Acid in Serum and their modification by different drugs in psychiatric patients
in: Ann.Med.Exp.Fenn. 47, 124-128 (1969)

Med.Pharm.Studiengesellschaft e.V.: Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, Grundsätze und Probleme (Hsg.: WHO 1974 WHO Techn.Report Series No.536) und Richtlinien für biopharm.Studien beim Menschen (Hsg.v.d.Amer.Pharmaceut.Association APhA, Acad. of Pharmaceut.Sciences, Washington,D.C.20037,1972)

Melander A.et al.: Act.Med.Scand. 200, 93 (1976)

Mikkailova E.S.: Pulmonary Tuberculosis in Patients having sustained Gastric Resection for Peptic Ulcer (Russ.) in: Therapeut. Arkh.44, 11. 89-93 (1972), Moscow,USSR

Miller M.A., Kuemmerle N.B.: A rapid Method for Testing Mycobacterials Drug susceptibility in: Clin.Res.22., 3. 450 A (1974)

Mlczoch F.: Neue Wege der Tuberkulosetherapie (unter spezieller Berücksichtigung von Rifampicin) Bericht über die Konferenz IV 1970 in Wien, Springer 1970

Morse W.C., Lacerte J.M., Pickering N.J., Kuhn L.R.: Stability of Isoniazid in Plasma and Serum in: Am.Rev. of Resp.Diseas., 86, 564 ff.(1962)

Ochs H., Bodem G., Kodrat G., Savic B., Baur M.P.: Biologische Verfügbarkeit von Digoxin bei Patienten mit und ohne Magenresektion nach Billroth II in: Dtsch.med.Wschr.100, 2430-2434, (1975) Thieme, Stuttgart

Oschkinat F., Flemming J.: Serum Levels after Administration of Rifampicin in: Virchow C., Symp. on Rifampicin a.a.O.

Pallanza R., Arioli V., Furesz S., Bolzoni G.: Rifampicin, a new Rifampicin Lab.studies on the antitub.act. and prelim. clin.observ. in: Arzneimittelforschung 17, 523-537 (1967)

Pays M., Marie B.: Dosage de l'isoniazide et de ses metabolites dans les liquides biologiques in: Z.Klin.Chem.12, 5. 257 (1974)

Pechère, Raleigh: Rifampicin-Blutspiegel bei Langzeittherapie in: Ciba, Basel, Med.Abt., August 1970

Pechère J.Ch., Tancrede C.: Evolutions des concentrations seriques et urinaires de la rifampicine au cours des traitements in: Path.Biol., Vol.17, 3-4, 155-158 (1969)

Peters J.H., Good R.C.: The stability of isoniazid in serum stored in frozen state. in: Amer.Rev. of Resp.Dis. 86, 573 ff.(1962)

Popescu E., Algeorge G.et al.: Local Diffusibility of Rifampicine in Tuberculous Lesions of Bone and Joint, zitiert nach: Virchow C.: Symp. on Rifampicin a.a.O.

Puziewicz, Chycezewski: Studies on the influence of butazolidine on the concentration of INH in blood plasma (poln.) Gluzlica, 23, 469-474 m.engl.Zus.fassung(1955) Ref.: Zbl.ges.Tuberk.Forsch.70, 427-428 (1956)

Raleigh J.W.: Rifampicin and Ethambutol therapy for retreatment of pulmonary tuberculosis, preliminary results of the pilot trial. Transactions of the 28th VA-Armed Forces Pulm.Disease Research Conference Jan.20-22, 1969 Cleveland, Ohio

Reidenberg M.M., Shear L., Cohen R.V.: Elimination of isoniazid in Patients with Impaired Renal Function, Philadelphia Pa., USA
in: Am.Rev.Resp.Dis.108, 6, 1426-28 (1973)

Riegelmann S.: siehe WHO-Bericht

Riess W.: The optimum dosage schedule for Rimactane aus: A symposium on Rimactane, Ciba, Basel pp 36-42(1968)

Rist N.: La résistance du bacille tuberculeux a la rifampicin
in: Rev.de tub. 33, 33-38 (1969)

Roche, Boxenbaum H.G., Bekersky I., Mattalino V.,Kaplan S.A., Nutley N.J.: Plasma and Salivary concentrations of Isoniazid in Man: Preliminary Findings in Two Slow Acetylator Subjects.
in: J.Pharmakokin.Biopharm.3, 6, 443-456 (1975)USA

Russel D.W.: Determination of Isonicotinic Acid Hydrazide in Urine, Halifax, N.S.(Canada), (1970)

Sachs L.: Stat. Methoden, Berlin 1972

Sanders W.E. et al.: Activity of Gentamycin against Mycobacteria in Vitro and against Mycobact. in Mice
in: J.Infections Dis. 124, Suppl.,S.33-36 (1971)

Schmid E., Schaudig H., Meythaler G., Bökenkamp O.: Zur Resorption von Nitrofurantoin bei Magenresezierten.
in: Zeitschr.f.Gastroent. 4, 276 (1966)

Schmidt L.H.:Measurements of Isoniazid in Serum
aus: The Christ Hospital Inst.of Med.Research Cincinnati 19/Ohio Juli 11/1962

Schwabe H.K.:Aktuelle Probleme maximaler INH-Chemotherapie
in: Med.Mon.schr. 9, 397-404 (1973)

Schwammberger K., Ressigl H., Falser N.: Stoffwechselstörungen bei Billroth II-Resezierten.
in: Zbl.Chir.98, 31, 1105 (1973)

Sensi P., Maggi N., Furesz S., Maffii G.: Chemical Modifications and biological Properties of Rifampicins
in: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1966 (Proceedings of the 6th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Philadelphia Pa. 26-28.Okt.1966) S.703/Tab.3

Spring P., Dettli L.: Über die Pharmakokinetik des Rifampicins bei normaler und bei pathologisch veränderter Elimination Vth Int.Congr. of Chemotherap., Int. Soc. of Chemotherap. Wien 26.6.-1.7.1967 E.d.K.H. Spitzy and H.Haschek
in: Wien med.Acad. 5, 95-97 (1967)

Thibier R., Vivien J.N., de Marguery A.: Bact.Results of a Chemotherapy Regimen of Isoniazid, Rifampicin and Ethambutol on 149 Patients with Pulmonary Tuberculosis and initial sensitive Bacilli.
Symp.on Rifampicin in Tub.Treatment, 22-23.Feb. Helsinki, S.47-56 (1974)

Tiesler E., Okeke J.: Vergleichende Spiegelbestimmungen einiger Cephalosporin Derivate im Serum und in Gewebshomogenaten im Tierversuch, Erlangen
in: Klinikarzt 5, 10, 879-880 (1976)

Überla K.: Biomathematik, Inst.f.Med.Inf.Verarbeitung, Stat. und Biomath.d.Univ.München, Erläuterungen und Lernhilfen z. GK, München (1974)

Verbist L.: Pharmacologic.Study of Rifampicin after Repeated High Dosage during Intermittent Combined Therapy.
in: Virchow: Symp. on Rifampicin, a.a.O.

Virchow C.(Hsg.): Symposium on Rifampicin, Davos (Switzerland), June 25 and 26 (1970)
S. Karger, Basel (1971)

Wagner J.G.: Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit
in: Triangel, Sandoz-Zeitschrift für med. Wissenschaft, Nürnberg Bd.14, 3/4 (1976)

Wagner W.H.: III.Int.Congr. of Chemother., Stuttgart 1964.
in: Aegyptian Pharmaceut.Bull. 46, 19 (1964)
zitiert nach: Dost F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik a.a.O.

Wagner W.H., Chom J.T.Y., Ilberg Ch.v., Ritter R., Vortess K.H.: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Streptomycin.
in: Arzneimittelforschung 21, 2006-2016 (1971)

Walter A.M., Heilmeyer L.: Antibiotika-Fibel Thieme, Stuttgart 1965

6. Anhang

6.1. Zusammenfassung der Werte aller Patienten

Tab. 24: P a t i e n t e n - D a t e n

Patient	Größe cm	Gewicht kg	Alter Jahre	Magen-OP	Besonderheiten/Bemerkungen
R - 1	173	57	60	B II vor 35 J.; letzte vor 27 J.	4 Magenoperationen; Leber u.Niere o.B.
R - 2	163	57	64	B II vor 18 J.	- Leber u.Niere o.B.
R - 3	172	70	47	2/3-Resektion v.2 J.	2 Magenoperationen,Dumping-Syndrom GOT = 65 mU, GPT u.Bilirubin normal,Niere o.B.
R - 4	163	48	55	2/3-Resekt.vor 8 J.	Phosphalugel R, Leber u.Niere o.B.
R - 5	171	57	77	2/3-Resekt.v.14 J.	Enzynorm R, Leber u.Niere o.B.
R - 6	176	63	70	B II vor 7 J.	Salicylsäure, Spironolacton; Leber u.Niere o.B.
R - 7	167	53	72	2/3-Resekt.vor 9 J.	GOT = 73 mU,Gamma-GT = 78 mU, AP = 115 mU, GPT normal ;Niere o.B.
R - 8	165	64	55	2/3-Resekt.vor 2 J.	- Leber u.Niere o.B.
R - 9	165	46	56	2/3-Resekt.vor 8 J.	Transaminasen u.Gamma-GT normal AP = 182 mU, Bilirubin = 1,2 mg% ; Niere o.B.
R - 10	183	86	53	2/3-Resekt.vor 4 J.	Phosphalugel R, Leber u.Niere o.B.
R - 11	171	55	63	2/3-Resekt.vor 9 J.	- Leber u.Niere o.B.
R - 12	180	67	66	2/3-Resekt.v.2 Mon.	- keine Laborwerte verfügbar -
R - 12B	180	55	67	totale Gastrektomie vor 1 Monat	GOT = 47 mU, GPT = 65 mU, AP = 138 mU, Gamma-GT = 42 mU, Bilirubin o.B. Niere o.B.
A - 1	178	58	68	-	Gamma-GT = 66 mU; sonstige Leberwerte u.Niere o.B.
A - 2	167	60	22	-	Leber u.Niere o.B.
N - 1	162	69	41	-	Parachtol R, Taregil R,Legalon 70 R Gamma-GT = 93 mU; sonstige Leberwerte u.Niere o.B.
N - 2	177	71	46	-	- Leber u.Niere o.B.
N - 3	183	83	21	-	- Leber u.Niere o.B.
N - 4	179	61	18	-	- Leber u.Niere o.B.
N - 5	182	69	25	-	- Leber u.Niere o.B.

Labor-Normalwerte: GOT 8-40,GPT 8-40,Gamma-GT 8-36,AP 30-85,Bilirubin 0,15-1 mg%

Tab. 25: Maxima der Blutspiegelverläufe (c_{max})

	EMB iv	EMB praepr.	EMB postpr.	RMP sol.	RMP praepr.	RMP postpr.	INH iv	INH praepr.	INH postpr.
R - 1	10,0	2,9	2,1	4,8 [1]	3,5	7,1	4,9	4,1	4,7
R - 2	8,6	5,0	3,6	5,6 [3]	7,2	6,6	7,8	7,8	6,8
R - 3	I 12,5/22,5 II	5,9	3,5	I 8,1/8,7 II [2]	6,7	5,4	I 5,2/10,8 II	7,2	6,7
R - 4	11,5	4,4	3,7	7,0 [2]	10,5	5,6	6,8	7,1	3,8
R - 5	12,4	-	I 5,2/3,0 II [4]	-	-	-/6,0	7,8	-	I 6,7/9,4 II
R - 6	15,8	5,3	5,7	9,6 [2]	3,7	16,0	10,9	5,6	3,0
R - 7	13,2	5,0	5,4	7,4 [1]	8,8	11,5	5,2	7,2	4,6
R - 8	14,3	6,4	-	-	-	-	10,3	10,1	-
R - 9	27,0	-	5,8	10,0 [1]	-	9,2	9,5	-	5,6
R - 10	-	-	I 4,7/3,7 II	-	-	I 13,0/7,8 II	-	-	I 6,1/9,9 II
R - 11	-	-	6,2 [4]	-	-	5,0	-	-	-
R - 12	6,5	-	3,4 [4]	-	-	-	(3,1)	-	3,3
R - 12E	22,8	-	2,6 [4]	-	-	-	14,9	-	11,0
A - 1	-	-	3,1	-	-	7,3	-	-	3,8
A - 2	-	-	3,0	-	-	8,2	-	-	4,5
N - 1	22,5	-	4,3	11,5 [1]	-	14,0	6,9 [3]	-	5,1
N - 2	-	-	3,1	-	-	7,5	-	-	(7,4) [1]
N - 3	-	-	3,4	-	-	8,7	-	-	(5,6)
N - 4	-	-	3,1	-	-	8,5	-	-	2,4
N - 5	-	-	3,2	-	-	16,0	-	-	6,1

1) praeprandiale Applikation
2) postprandiale Applikation
3) Mittelwert aus Wert bei Infus.-Ende u. 1 Std.-Wert
4) korrig. Werte

Tab. 26: Zeitraum von der Applikation bis zum Erreichen des Blutspiegelmaximums (t_{max})

	EMB iv	EMB praepr.	EMB postpr.	RMP sol.	RMP praepr.	RMP postpr.	INH iv	INH praepr.	INH postpr.
R - 1	0,2	2,0	4,0	3,5 [1]	1,0	1,0	0,5	0,5	1
R - 2	0,5	1,0	3,0	1,6 [2]	1,0	2,0	0,5	0,5	2,0
R - 3	I II 0,5/0,5	2,0	2,0	I [2] II [2] 2,0 / 2,0	3,5	2,0	I II 0,5/0,5	1,0	1,1
R - 4	0,1	2,0	2,0	4,0 [2]	2,0	7,0	0,1	0,5	1,0
R - 5	1,0	-	I II 2,0/1,0	-	-	I II - / 1,0	(1,0)	-	I II 1,0/0,5
R - 6	0,5	2,0	3,0	3,0 [2]	3,5	2,0	0,5	0,5	0,5
R - 7	0,3	1,5	1,0	1,0 [1]	4,0	2,0	0,5	0,5	0,5
R - 8	0,5	1,0	-	-	-	-	0,5	0,5	-
R - 9	0,5	-	1,0	1,0 [1]	-	2,0	0,5	-	1,0
R -10	-	-	I II 2,0/2,2	-	-	I II 2,0/2,2	-	-	I II 1,0/2,2
R - 11	-	-	3,0	-	-	2,0	-	-	-
R -12	2,0	-	2,0	-	-	-	(2,0)	-	2,0
R -12E	1,5	-	1,0	-	-	-	1,5	-	0,5
A - 1	-	-	3,0	-	-	4,0	-	-	4,0
A - 2	-	-	2,0	-	-	3,0	-	-	3,0
M - 1	0,5	-	4,0	1,1	-	4,0	0,5 [3]	-	1,6
N - 2	-	-	2,0	-	-	3,0	-	-	(4,0)
N - 3	-	-	4,0	-	-	4,0	-	-	(4,0)
N - 4	-	-	2,0	-	-	3,5	-	-	2,0
N - 5	-	-	2,0	-	-	2,0	-	-	0,5

1) praeprandial
2) postprandial
3) angenommen b. Infusionsende

Tab. 27: Zeitraum der Überschreitung der Min. Hemmkonzentration (t_{MIC})

Patient	EMB iv	EMB praepr.	EMB postpr.	RMP sol.	RMP praepr.	RMP postpr.	INH iv	INH praepr.	INH postpr.
R - 1	6,6	3,2	3,2	10,8 [1]	8,8	8,4	7,8	8,6	8,4
R - 2	7,4	11,8	6,3	8,4 [2]	7,9	8,7	14,1	17,0	19,0
R - 3	I 7,2 II 7,2	5,4	5,4	I 10,1 II 10,5 [2]	7,2	12,4	I 11,1 II 13,1	15,9	18,1
R - 4	3,2	9,6	6,1	10,6 [3]	9,5	11,2	5,7	7,0	6,7
R - 5	28,2	-	I 15,3 II 9,5	-	-	7,3	16,0	-	I 16,8 II 18,9
R - 6	10,1	5,7	8,8	11,3 [3]	7,9	13,3	-	6,6	6,5
R - 7	3,6	5,3	5,3	9,3 [1]	10,0	9,9	8,8	11,1	9,9
R - 8	5,9	5,7	-	-	-	-	10,7	10,7	-
R - 9	7,1	-	10,1	13,3 [1]	-	10,6	8,8	-	7,8
R -10	-	-	I II 7,5 13,3	-	-	I II (11,6) 6,4	-	-	I II 10,4 15,2
R -11	-	-	8,9	-	-	6,4	-	-	-
R -12	5,7	-	5,0	-	-	-	5,9	-	4,8
R -12B	6,1	-	5,2	-	-	-	6,4	-	5,9
? - 1	-	-	7,4	-	-	10,1	-	-	- [3]
? - 2	-	-	7,5	-	-	10,4	-	-	- [3]
N - 1	6,5	-	8,8	10,2	-	9,5	14,3	-	14,3 [3]
N - 2	-	-	7,8	-	-	9,1	-	-	- [3]
N - 3	-	-	9,6	-	-	12,2	-	-	- [3]
N - 4	-	-	7,4	-	-	9,0	-	-	8,1
N - 5	-	-	6,6	-	-	8,3	-	-	8,1

1) praeprandial
2) postprandial
3) Halbwertszeit nicht bekannt
4) mit iv-HWZ

5) $t_{0,4}$ nicht bekannt, Überschreitg. d. MIC um mehr als 12 Std. u. weniger als 24 Std.

Tab. 28: Fläche unter der Kurve (FUK) in $\frac{mcg}{ml}$ x min. nach Trapezformel

	EMB iv	oral praepr.	oral postpr.	RMP solitär	RMP praepr.	RMP postpr.	INH iv	INH oral praepr.	INH oral postpr.
R - 1	2388	971	1009	1680 [1]	1132	1877	815	811	816
R - 2	2194	3147 [3]	1691	1443 [2]	1393	1727	1947	2339 [4]	2684 [5]
R - 3	I 1143 II 2228	1852 [6]	1310	I 2249 [2] II 2462 [2]	1610	1603	I 1484 II 2303	2362	2485
R - 4	935	2214 [6]	1188 [3]	2183 [2]	2455	1958	680	845	576
R - 5	3397	-	I 3576 II 2738	-	-	1396	2364	-	I 2287 II 2562
R - 6	1539	1147	1498 [7] [3]	3023 [2]	1322	4888 [9]	2013 [8]	764	684 [9]
R - 7	1231	1327	1253	2258 [1]	2871	3581	897	1477 [10]	1047 [11]
R - 8	2415	2030	-	-	-	-	2877	2940	-
R - 9	2346	-	2165	3895 [1]	-	2899	2056 [12]	-	1700 [12]
R - 10	-	-	I 2088 II 3387 [13]	-	-	I 3890 [14] II 1962	-	-	I 2142 II 4324
R - 11	-	-	3078	-	-	1196	-	-	-
R - 12	2824	-	2124	-	-	-	487	-	398
R - 12E	3442	-	1875	-	-	-	1494 [15]	-	1266 [15]
A - 1	-	-	1372 [19]	-	-	2006	-	-	(1561) [16] [17]
A - 2	-	-	1405 [19]	-	-	2540	-	-	(1703) [16] [17]
N - 1	2328	-	1810	3743 [1]	-	3386	2196 [20] [21]	-	2032 [21]
N - 2	-	-	797 [19]	-	-	1962	-	-	(1861) [16] [18]
N - 3	-	-	1604 [19]	-	-	2545	-	-	(1622) [16] [18]
N - 4	-	-	1357 [19]	-	-	2583	-	-	661
N - 5	-	-	1902 [19]	-	-	2715	-	-	1064

1) praeprandial
2) postprandial
3) s. Tab. 29
4) mit korr. Elim. konst. (2,7 Std. = $t_{50\%}$) 2031
5) dto. 2154 $t_{50\%}$
6) mit $t_{50\%}$ aus oralem Profil errechnet
7) iv-HWZ-verwendet, s. Kurvenverlauf
8) wahrsch. zusätzl. orale Medikation, außerdem Salicylsäure
9) zusätzl. Medikation v. Spironolacton
10) m. korr. Elim. konst. 1228
11) " " " " 894
12) m. Trapezformel errechnet
13) m. $t_{50\%}$ wie 1. Profil (I) errechnet, da verzögerte Resorpt. (Phosphalugel?)
14) nicht induziert
15) nach Trapezformel
16) nur Flächenteil bis letzter gemessener Konz. ($t_{50\%}$ nicht zu ermitteln, wg. verzögerter Resorpt. infolge Anacidität
17) Depot-Präparat
18) soweit aus oralem Profil zu ermitteln FUK nicht vergleichbar ($t_{50\%}$ nicht letztlich feststellbar) s. Text
19) nach Trapezformel
20) mit e-Funktion (mod. TPF) ergeben sich iv 2367 E; oral 2191 E = 92,6 %

Tab. 29: Resorption in Prozent der iv - Applikation

	EMB iv	EMB praepr.	EMB postpr.	INH iv	INH praepr.	INH postpr.
R - 1	100	40,7	42,3	100	99,5	100,1
R - 2	100	143,4 [4]	77,1	100	120,5 [10]	137,9 [10]
R - 3	I 100 II 100 [1]	I 162,0 II 83,1 [3]	I 114,6 II 58,8	I 100 II 100 [2]	I (159,0) [2] II 102,6	I (167,5) [2] II 107,9
R - 4	100	236,8 [3]	127,1 [4]	100	124,3 [9]	84,7
R - 5	100	-	I 105,3 II (80,6) [7]	100	-	I 96,7 II (108,4 [7])
R - 6	100	74,5	97,3	-	-	-
R - 7	100	107,8	101,8	100	164,7 [8]	116,6 [9]
R - 8	100	84,9	-	100	102,2	-
R - 9	100	-	92,3	100	-	82,7
R - 10	-	-	-	-	-	-
R - 11	-	-	-	-	-	-
R - 12	100	-	75,2	100	-	81,7
R - 12E	100	-	54,4	100	-	84,7 [6]
A - 1	-	-	-	-	-	-
A - 2	-	-	-	-	-	-
N - 1	100	-	81,2	100	-	92,5
N - 2	-	-	-	-	-	-
N - 3	-	-	-	-	-	-
N - 4	-	-	-	-	-	-
N - 5	-	-	-	-	-	-

o) mit angepaßter Eliminationskonstante: 114,4%

1) 2 iv-Profile; iv I hat wahrscheinlich andere Kinetik (s.u.)

2) es wurden 2 iv-Profile durchgeführt. Das iv-Profil I ist wahrscheinlich falsch dosiert gewesen.

3) vermutliche Änderung d. Pharmakokinetik
$t_{50\%}$ iv : 3,6Std.
oral praepr.: 11,4 Std. bei R-4
$t_{50\%}$ iv : 1,7 bzw.7,5 Std.
oral praepr.: 12,8 Std. bei R-3

4) s. Kurvenverlauf; Kurven verlaufen im Endteil sehr flach, längere t_{50} denkbar

5) iv-Profil falsch dosiert (orale Gabe nicht ausgesetzt!)

6) mit modifizierter Trapezformel ergeben sich 64,8% (e-Funktion)

7) postprandial I am Tag nach iv
postprandial II 3 Wochen später

8) Änderung der Eiweiß-Bindung?
bei Annahme einer anderen Halbwertszeit (→ 137%)

9) durch Änderung d.HWZ erklärbar (→99,7%)

10) durch Änderung d.HWZ erklärbar:
praepr.: 104,3 %
postpr.: 110,6 %
(Korr.v.S_2 durch HWZ)
(Änderung^{2}d.Elim.Konst.berücksichtigt)

Tab.30: Halbwertszeiten

	EMB iv		EMB prae	EMB post	RMP sol	RMP prae	RMP post	INH iv	INH prae	INH post
R-1	0,3	12,4	(6,6)	(1,0)	1,4	2,3	1,5	1,7	2,1	1,6
R-2	0,2	18,2	(10,1)	(2,6)	1,8	2,0	1,7	2,7	3,3	3,6
R-3	I - II 0,3	I 1,7 [1] II 7,5	12,8	(7,2)	I 1,8 II 1,9	1,3	3,4	I 3,1 II 2,3	3,0	3,6
R-4	0,2	3,6	11,4 [2]	(2,5)	1,9	1,7	[3]	1,1	1,2	1,5
R-5	(0,5) [4]	15,2	-	I 12,6 [5] II 16,3	-	-	1,4	3,2	-	I 3,5 II 3,9
R-6	0,3	3,8	(5,1) [15]	(2,3)	1,9	1,5	1,9	1,9	1,4	1,4
R-7	0,2	5,6	(2,2)	(2,3)	1,4	1,6	1,4	1,8	2,2	2,2
R-8	0,2	19,2	(5,9)	-	-	-	-	3,1	3,2	-
R-9	0,2	6,0	-	(5,3)	3,4 [6]	-	3,4 [6]	2,8	-	2,7
R-10	-	-	-	I 10,9 II (5,1) [7]	-	-	I 2,8 [8] II 1,1	-	-	I 4,1 II 4,0
R-11	-	-	-	19,0 [9]	-	-	1,1	-	-	-
R-12	-	(3,6)	-	(3,3)	-	-	-	1,0	-	0,9
R-12E	0,3	29	-	(9,5)	-	-	-	1,0	-	1,1
A-1	-	-	-	4,0	-	-	1,8	-	-	[10] (6,7)
A-2	-	-	-	[13] 5,5	-	-	1,9	-	-	[10] (5,8)
N-1	0,2	7,1	-	(5,7)	1,3	-	[11] (1,5)	2,6	-	[12] (2,6)
N-2	-	-	-	[13] 7,6	-	-	1,5	-	-	[14] 3,7
N-3	-	-	-	[13] 3,0	-	-	2,6	-	-	[14] 2,6
N-4	-	-	-	[13] 4,9	-	-	1,3	-	-	1,7
N-5	-	-	-	[13] 12,4	-	-	1,4	-	-	1,8

1) s.Kurvenverlauf
2) s.FUK
3) f.Berechnung 1,8 angenommen
4) 1.Messg.nach 1 Std.
5) verfolgt über 24 Std.
6) graphisch gemittelt
7) verzögerte Resorption (Phosphalugel ?)
8) nicht induziert
9) Hypothese s.6.2.2. Patient R-11
10) verzögerte Resorption wg.Anacidität,Elim.HWZ dadurch verfälscht
11) s.Besprechung Blutspiegel Pat. 1
12) angenommener Wert s.Kurvenverlauf s.Blutspiegeltabelle
13) soweit aus oralem Profil zu ermitteln
14) soweit aus Depotkurven zu ermitteln
15) f.Berechnung iv-HWZ verwendet

D o s i e r u n g e n

	EMB	RMP	INH
Pat. R-1	22,8	7,9	7,0
R-2	21,1	7,9	7,0
R-3	21,4	8,6	7,1
R-4	20,8	9,4	6,3
R-5	24,6	7,9	7,0
R-6	19,1	9,5	4,8
R-7	22,6	8,5	5,7
R-8	21,9	-	7,8
R-9	23,9	9.8	6,5
R-10	25,7	7,0	5,8
R-11	21,8	8,2	7,3
R-12	20,9	-	6,0
R-12E	21,8	-	7,3
A-1	24,0	7,7	6,9
A-2	19,8	9,9	6,6
N-1	23,2	8,7	5,8
N-2	21,3	8,5	7,1
N-3	25,2	7,2	6,0
N-4	23,0	9,8	6,6
N-5	21,7	8,7	5,8

Tab. 31: Dosierungen der Antituberculotica bei den einzelnen Patienten in mg/kg Körpergewicht

6.2. Kasuistik

6.2.1. Graphische Darstellung der Tagesprofile S. 83 ff

6.2.2. Erläuterungen zu den einzelnen Tagesprofilen S. 105 ff

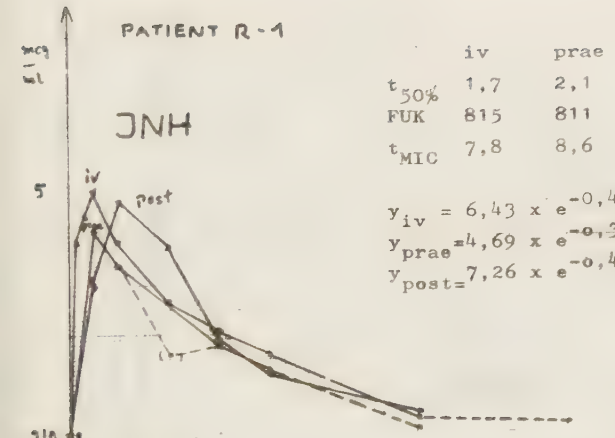
6.2.3. Tabellarische Darstellung der Tagesprofile S. 114 ff

PATIENT R-1

INH

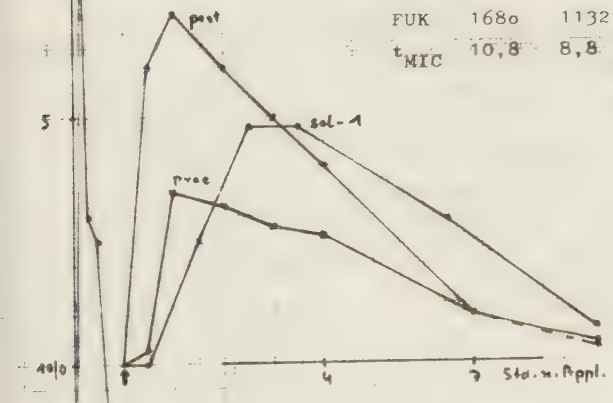
	iv	prae	post	
$t_{50\%}$	1,7	2,1	1,6	Std.
FUK	815	811	816	E
t_{MIC}	7,8	8,6	8,4	Std.

$y_{iv} = 6,43 \times e^{-0,41x}$; $r^2 = 0,98$
$y_{prae} = 4,69 \times e^{-0,32x}$; $r^2 = 1,00$
$y_{post} = 7,26 \times e^{-0,43x}$; $r^2 = 0,98$



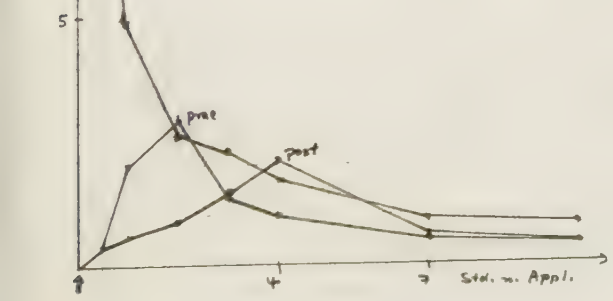
RMP

	sol-1	prae	post	
$t_{50\%}$	1,4	2,3	1,5	Std.
FUK	1680	1132	1877	E
t_{MIC}	10,8	8,8	8,4	Std.

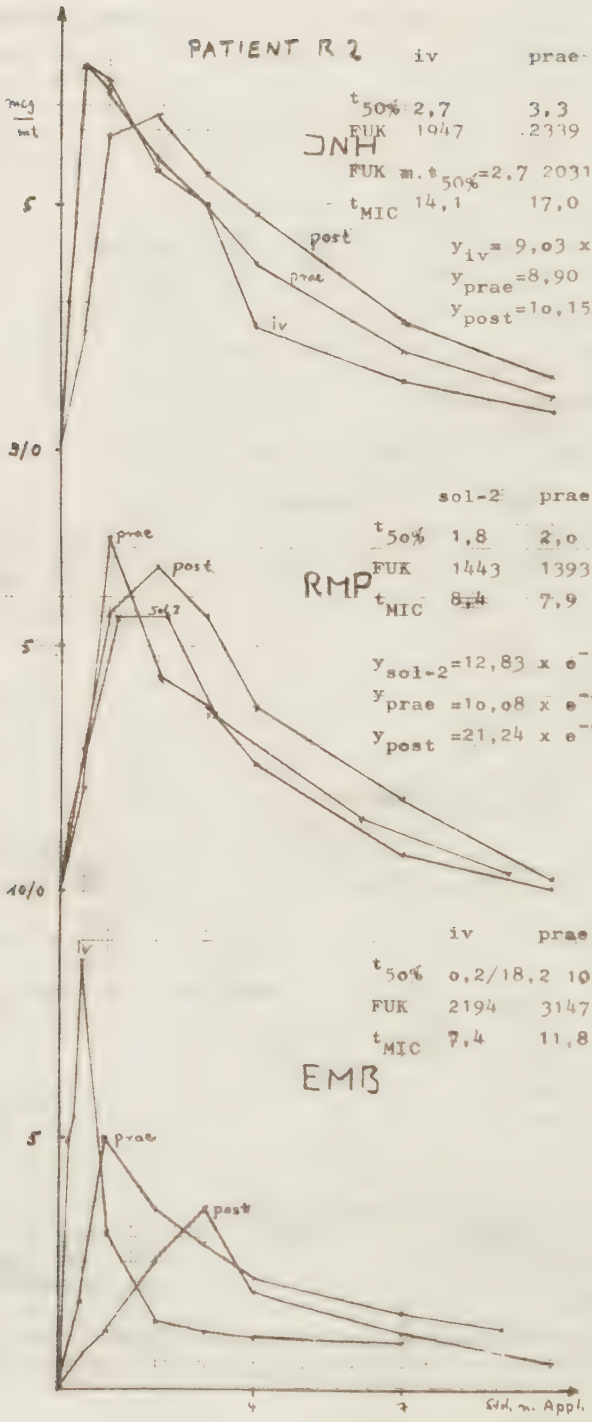


EMB

	iv	prae	post	
$t_{50\%}$	0,3/12,4	6,6	4,4	Std.
FUK	2388	971	1009	E
t_{MIC}	6,6	3,2	3,2	Std.



PATIENT R 2



INH

	iv	prae	post	
$t_{50\%}$	2,7	3,3	3,6	Std.
FUK	1947	2339	2684	E
FUK m.$t_{50\%}$	=2,7	2031	2154	E
t_{MIC}	14,1	17,0	19,0	Std.

$y_{iv} = 9{,}03 \times e^{-0{,}26x}$; $r^2 = 0{,}97$

$y_{prae} = 8{,}90 \times e^{-0{,}21x}$; $r^2 = 1{,}00$

$y_{post} = 10{,}15x\ e^{-0{,}19x}$; $r^2 = 1{,}00$

RMP

	sol-2	prae	post	
$t_{50\%}$	1,8	2,0	1,7	Std.
FUK	1443	1393	1727	E
t_{MIC}	8,4	7,9	8,7	Std.

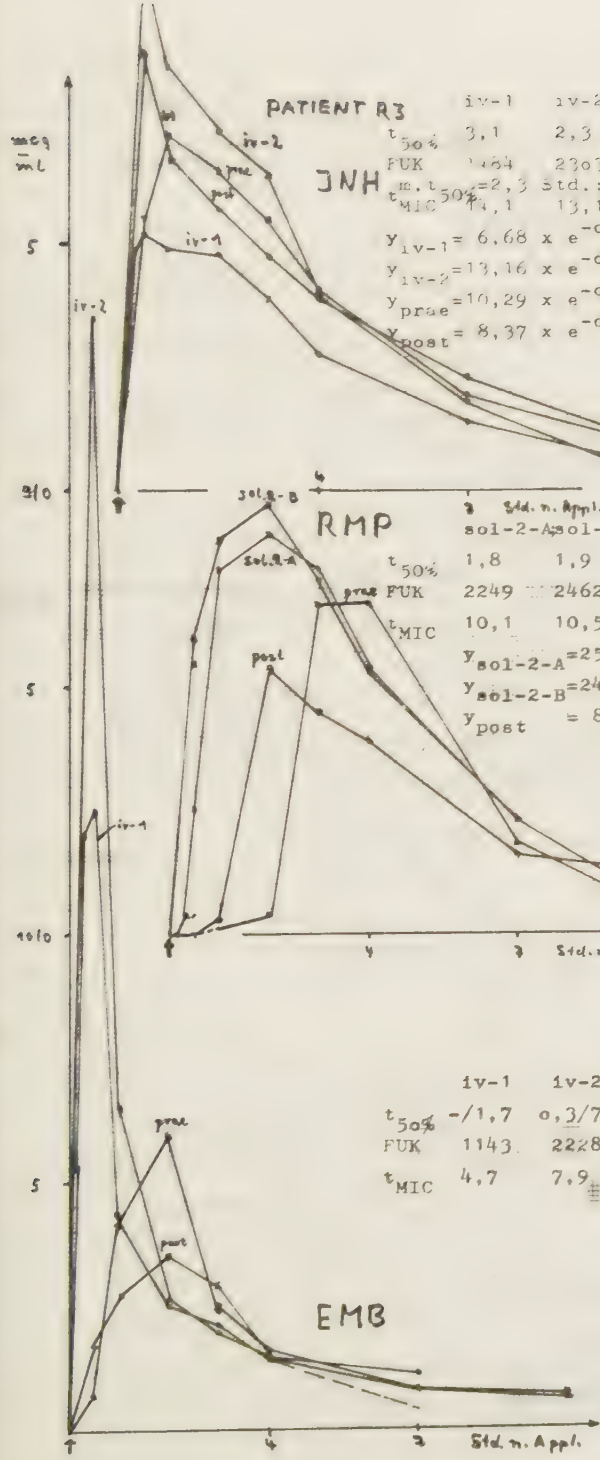
$y_{sol-2} = 12{,}83 \times e^{-0{,}38x}$; $r^2 = 0{,}99$

$y_{prae} = 10{,}08 \times e^{-0{,}35x}$; $r^2 = 0{,}99$

$y_{post} = 21{,}24 \times e^{-0{,}41x}$; $r^2 = 0{,}95$

EMB

	iv	prae	post	
$t_{50\%}$	0,2/18,2	10,1	2,6	Std.
FUK	2194	3147	1691	E
t_{MIC}	7,4	11,8	8,4	Std.



	iv-1	iv-2	prae	post	
$t_{50\%}$	3,1	2,3	3,0	3,6	Std.
FUK	1484	2303	2362	2485	E
t_{MIC}	14,1	13,1	15,9	18,1	Std.

m.$t_{50\%}$=2,3 Std.: 1970 1734 E

$y_{iv-1} = 6,68 \times e^{-o,22x}$; $r^2 = o,98$

$y_{iv-2} = 13,16 \times e^{-o,30x}$; $r^2 = o,99$

$y_{prae} = 10,29 \times e^{-o,23x}$; $r^2 = o,99$

$y_{post} = 8,37 \times e^{-o,19x}$; $r^2 = 1,oo$

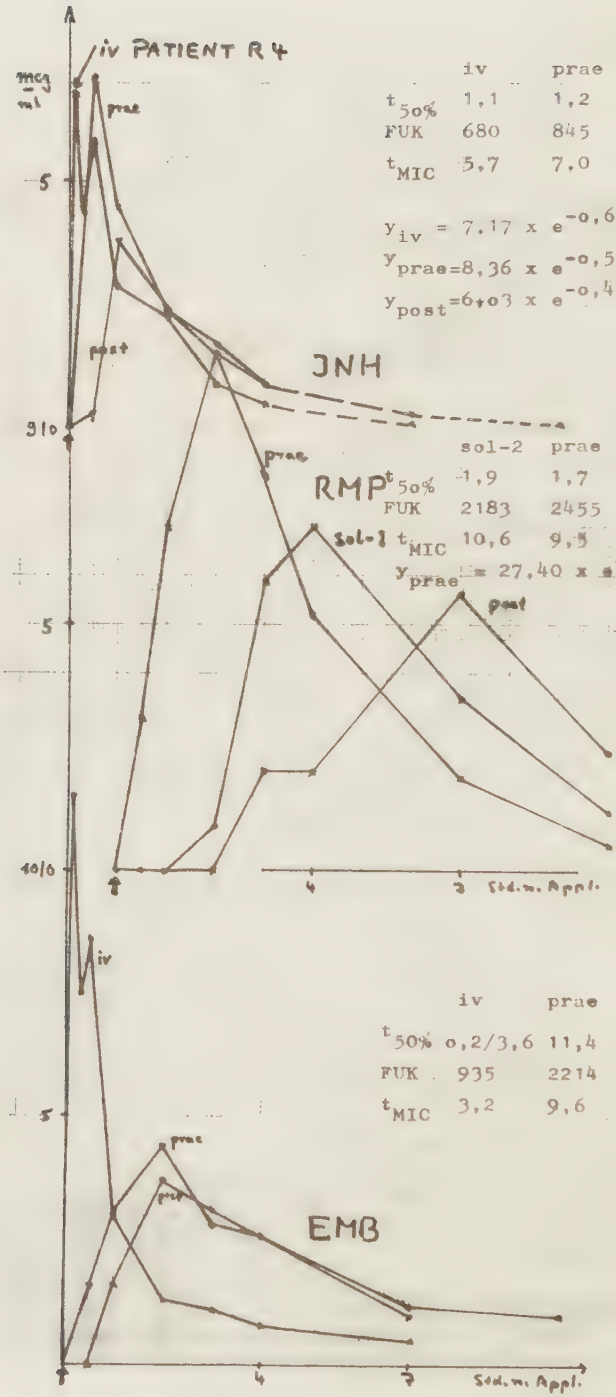
	sol-2-A	sol-2-B	prae	post	
$t_{50\%}$	1,8	1,9	1,3	3,4	Std.
FUK	2249	2462	1610	1603	E
t_{MIC}	10,1	10,5	7,2	12,4	Std.

$y_{sol-2-A} = 25,o4 \times e^{-o,38x}$; $r^2 = o,98$

$y_{sol-2-B} = 24,16 \times e^{-o,37x}$; $r^2 = o,98$

$y_{post} = 8,o4 \times e^{-o,2ox}$; $r^2 = o,96$

	iv-1	iv-2	prae	post	
$t_{50\%}$	-/1,7	o,3/7,5	12,8	7,2	Std.
FUK	1143	2228	1852	1310	E
t_{MIC}	4,7	7,9	5,4	5,4	Std.



	iv	prae	post	
$t_{50\%}$	1,1	1,2	1,5	Std.
FUK	680	845	576	E
t_{MIC}	5,7	7,0	6,7	Std.

$y_{iv} = 7,17 \times e^{-0,66x}$; $r^2 = 0,97$

$y_{prae} = 8,36 \times e^{-0,57x}$; $r^2 = 0,99$

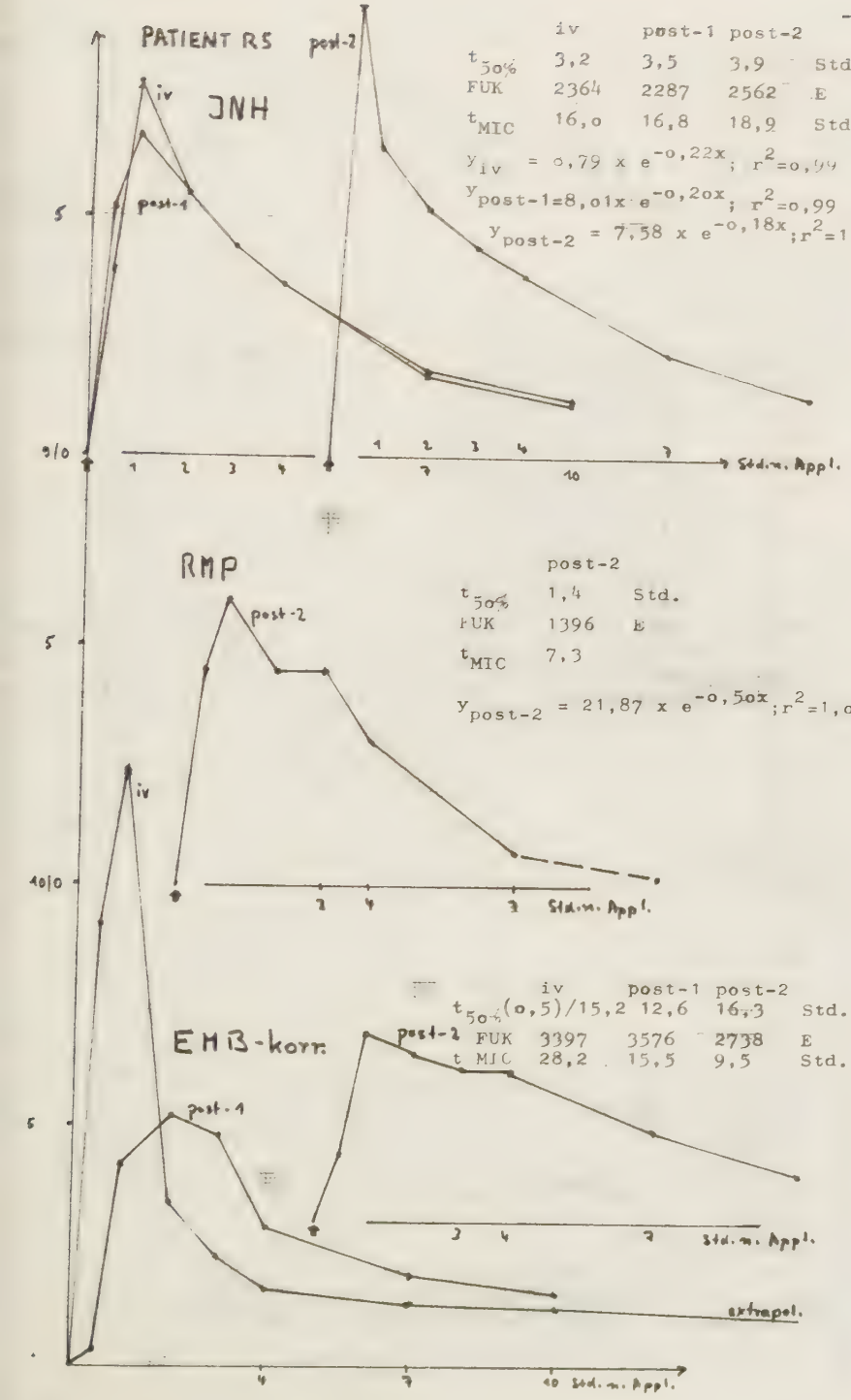
$y_{post} = 6,03 \times e^{-0,45x}$; $r^2 = 1,00$

	sol-2	prae	post	
$t_{50\%}$	1,9	1,7	- (MW)*	Std.
FUK	2183	2455	1958	E
t_{MIC}	10,6	9,5	11,2	Std.

$y_{prae} = 27,40 \times e^{-0,40x}$; $r^2 = 0,99$

*) für Berechnung 1,8 Std. angenommen

	iv	prae	post
$t_{50\%}$	0,2/3,6	11,4	2,45
FUK	935	2214	1188
t_{MIC}	3,2	9,6	6,1



	iv	post-1	post-2	
$t_{50\%}$	3,2	3,5	3,9	Std.
FUK	2364	2287	2562	E
t_{MIC}	16,0	16,8	18,9	Std.

$y_{iv} = 0,79 \times e^{-0,22x}$; $r^2 = 0,99$

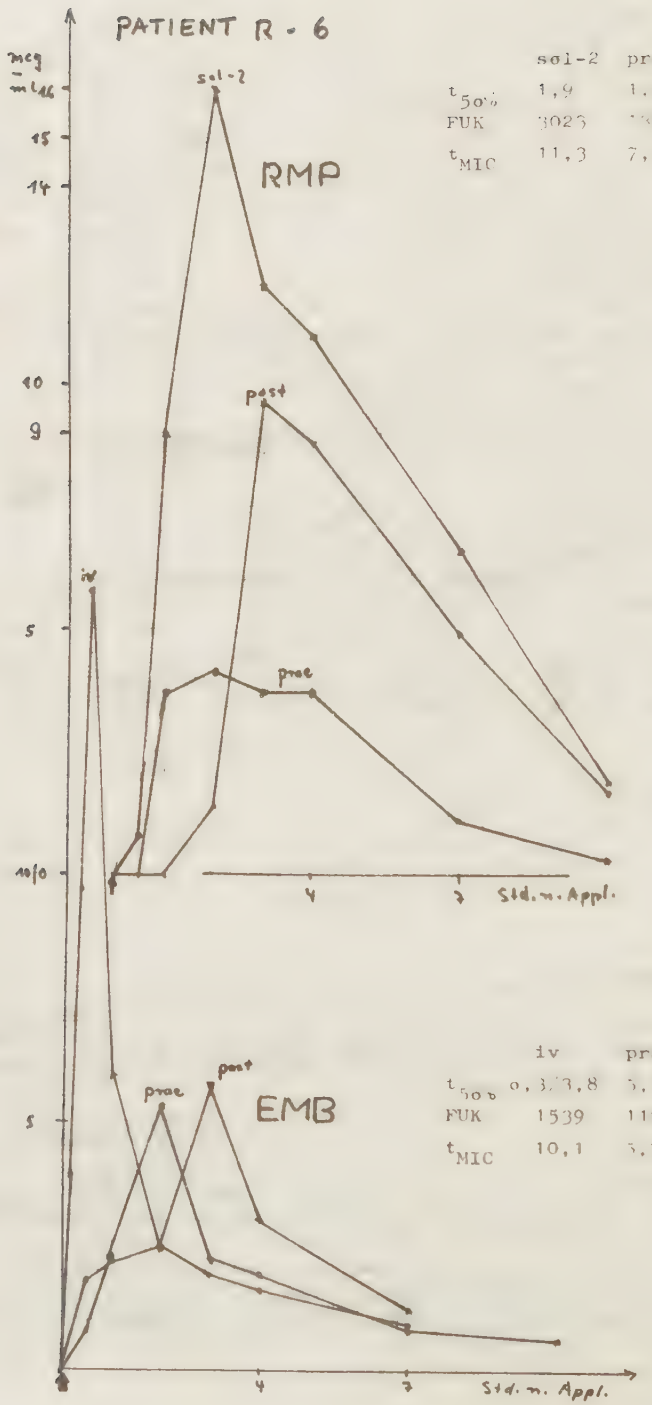
$y_{post-1} = 8,01 \times e^{-0,20x}$; $r^2 = 0,99$

$y_{post-2} = 7,58 \times e^{-0,18x}$; $r^2 = 1,00$

	post-2	
$t_{50\%}$	1,4	Std.
FUK	1396	E
t_{MIC}	7,3	

$y_{post-2} = 21,87 \times e^{-0,50x}$; $r^2 = 1,00$

	iv	post-1	post-2	
$t_{50\%}$	(0,5)/15,2	12,6	16,3	Std.
FUK	3397	3576	2738	E
t_{MIC}	28,2	15,5	9,5	Std.



	sol-2	prae	post	
$t_{50\%}$	1,9	1,5	1,9	Std.
FUK	3023	1322	4888	E
t_{MIC}	11,3	7,9	13,3	Std.

	iv	prae	post	
$t_{50\%}$	0,3/3,8	5,1	2,3	Std.
FUK	1539	1174	1498	E
t_{MIC}	10,1	5,7	8,8	Std.

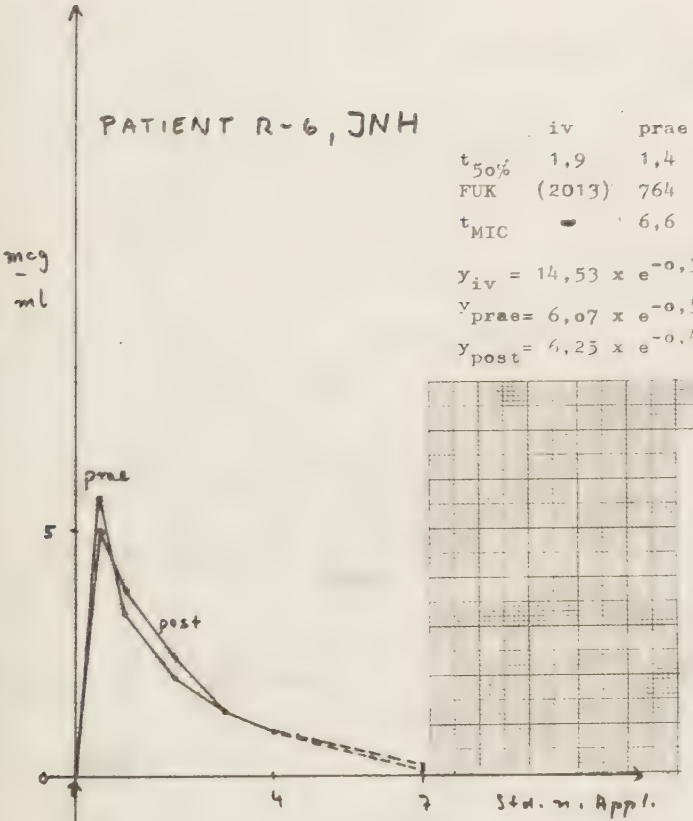
PATIENT R-6, JNH

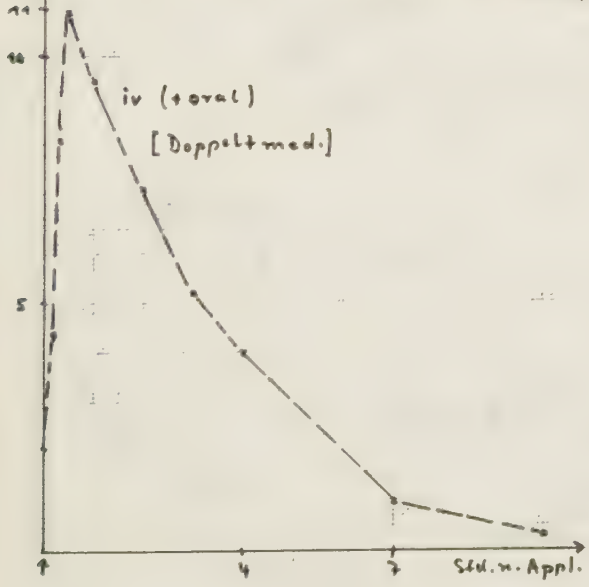
	iv	prae	post	
$t_{50\%}$	1,9	1,4	1,4	Std.
FUK	(2013)	764	684	E
t_{MIC}	-	6,6	6,5	Std.

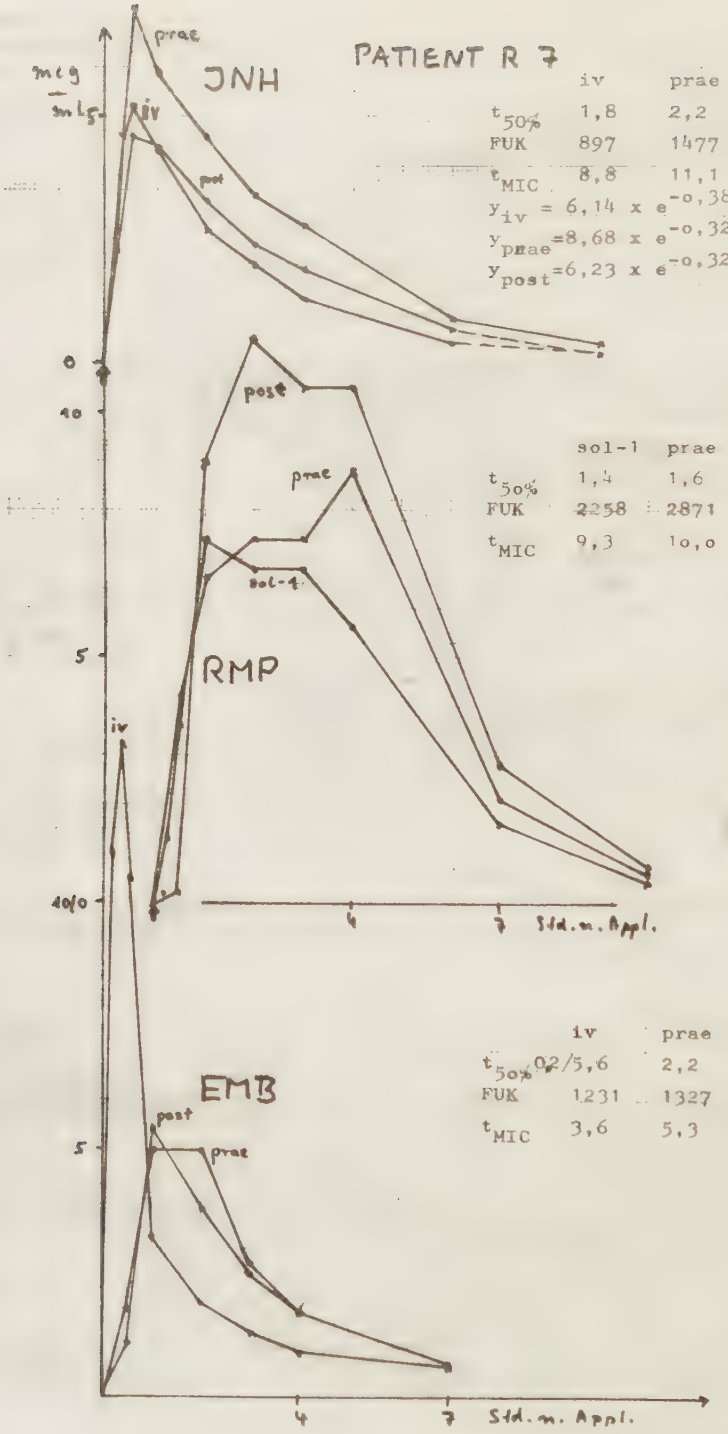
$y_{iv} = 14{,}53 \times e^{-0{,}37x}$; $r^2 = 0{,}98$

$y_{prae} = 6{,}07 \times e^{-0{,}50x}$; $r^2 = 0{,}97$

$y_{post} = 6{,}25 \times e^{-0{,}49x}$; $r^2 = 1{,}00$







	iv	prae	post	
$t_{50\%}$	1,8	2,2	2,2	Std.
FUK	897	1477	1047	E
t_{MIC}	8,8	11,1	9,9	Std.

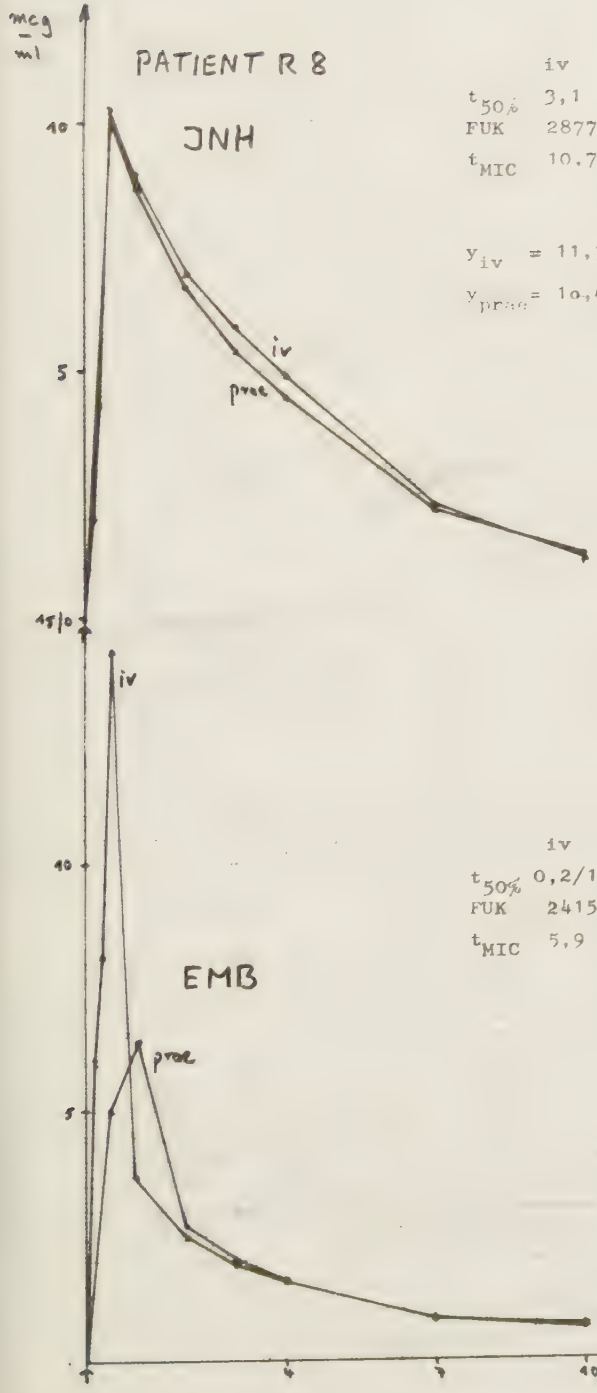
$y_{iv} = 6,14 \times e^{-o,38x}$; $r^2 = 1,oo$

$y_{prae} = 8,68 \times e^{-o,32x}$; $r^2 = 1,oo$

$y_{post} = 6,23 \times e^{-o,32x}$; $r^2 = 1,oo$

	sol-1	prae	post	
$t_{50\%}$	1,4	1,6	1,4	Std.
FUK	2258	2871	3581	E
t_{MIC}	9,3	1o,o	9,9	Std.

	iv	prae	post	
$t_{50\%}$	2/5,6	2,2	2,3	Std.
FUK	1231	1327	1253	E
t_{MIC}	3,6	5,3	5,3	Std.

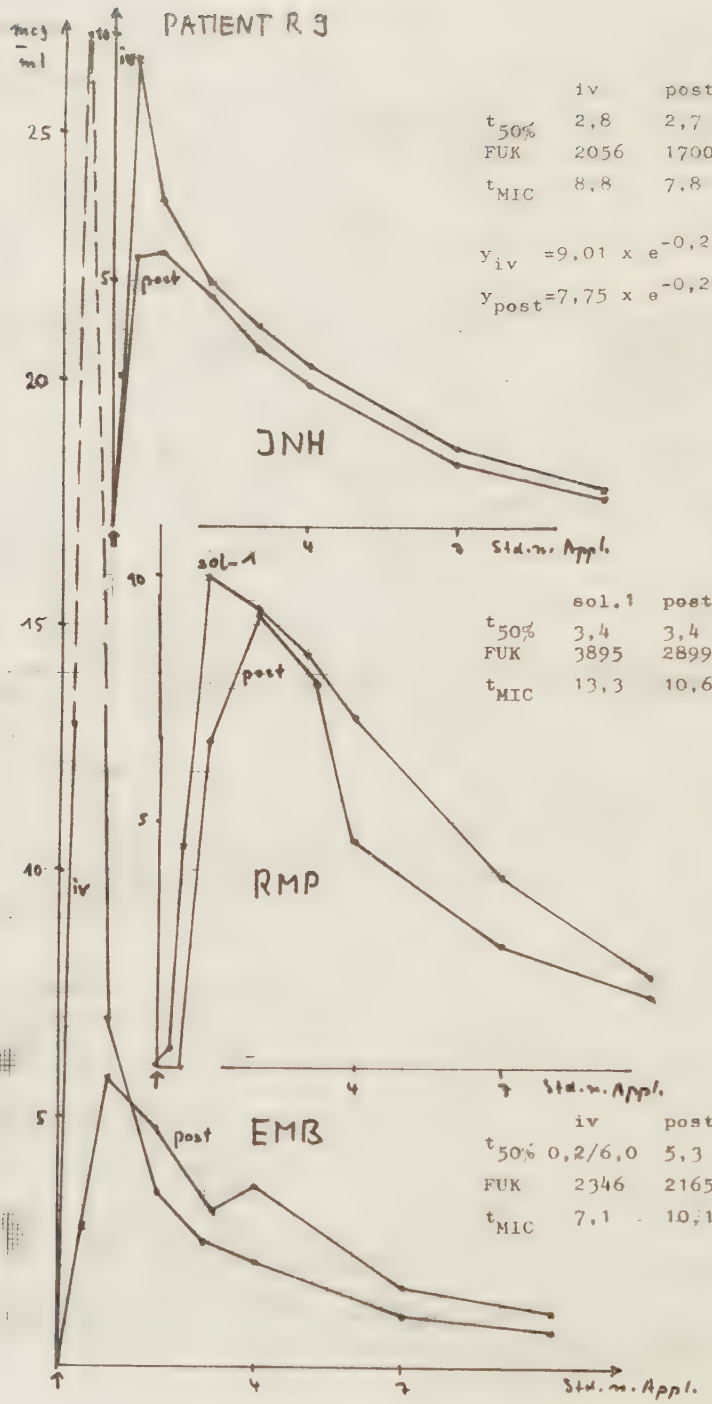


	iv	prae	
$t_{50\%}$	3,1	3,2	Std.
FUK	2877	2940	E
t_{MIC}	10.7	10.7	Std.

$y_{iv} = 11,37 \times e^{-0,22x}$; $r^2 = 1,00$

$y_{prae} = 10,60 \times e^{-0,21x}$; $r^2 = 1,00$

	iv	prae	
$t_{50\%}$	0,2/19,2	5,9	Std.
FUK	2415	2050	E.
t_{MIC}	5,9	5,7	Std.



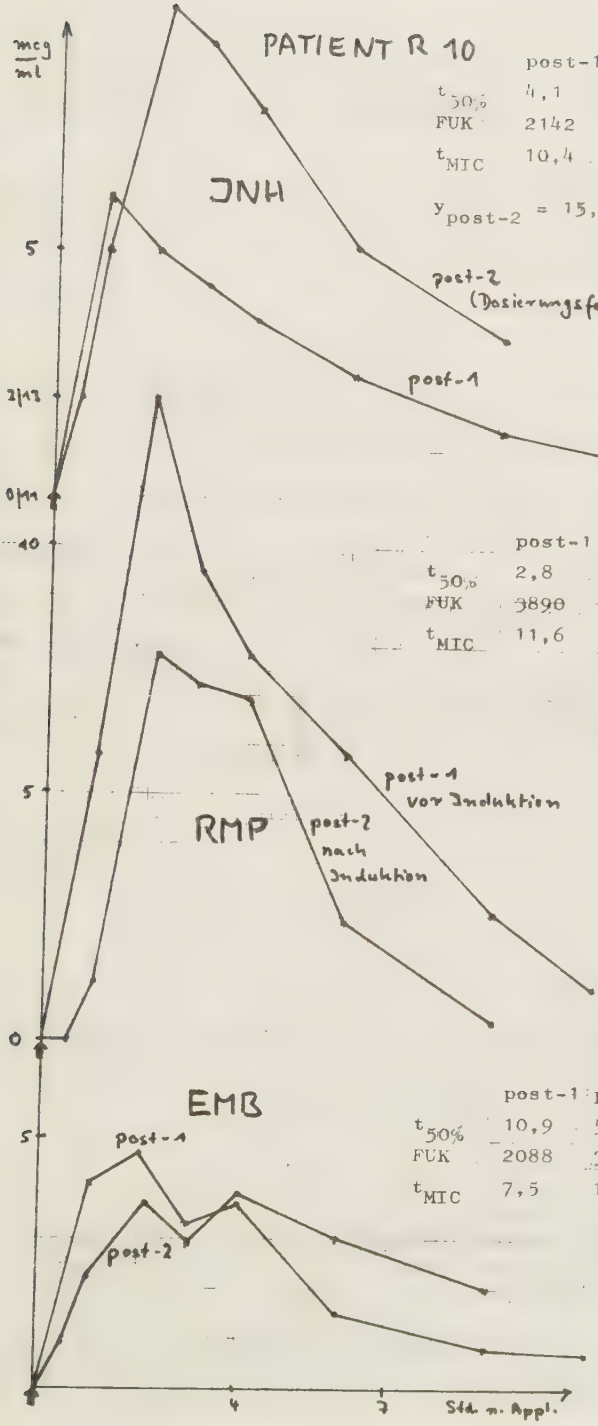
	iv	post	
$t_{50\%}$	2,8	2,7	Std.
FUK	2056	1700	E
t_{MIC}	8,8	7,8	Std.

$y_{iv} = 9{,}01 \times e^{-0{,}25x}; r^2 = 0{,}99$

$y_{post} = 7{,}75 \times e^{-0{,}26x}; r^2 = 1{,}00$

	sol.1	post	
$t_{50\%}$	3,4	3,4	Std.
FUK	3895	2899	E
t_{MIC}	13,3	10,6	Std.

	iv	post	
$t_{50\%}$	0,2/6,0	5,3	Std.
FUK	2346	2165	E
t_{MIC}	7,1	10,1	Std.



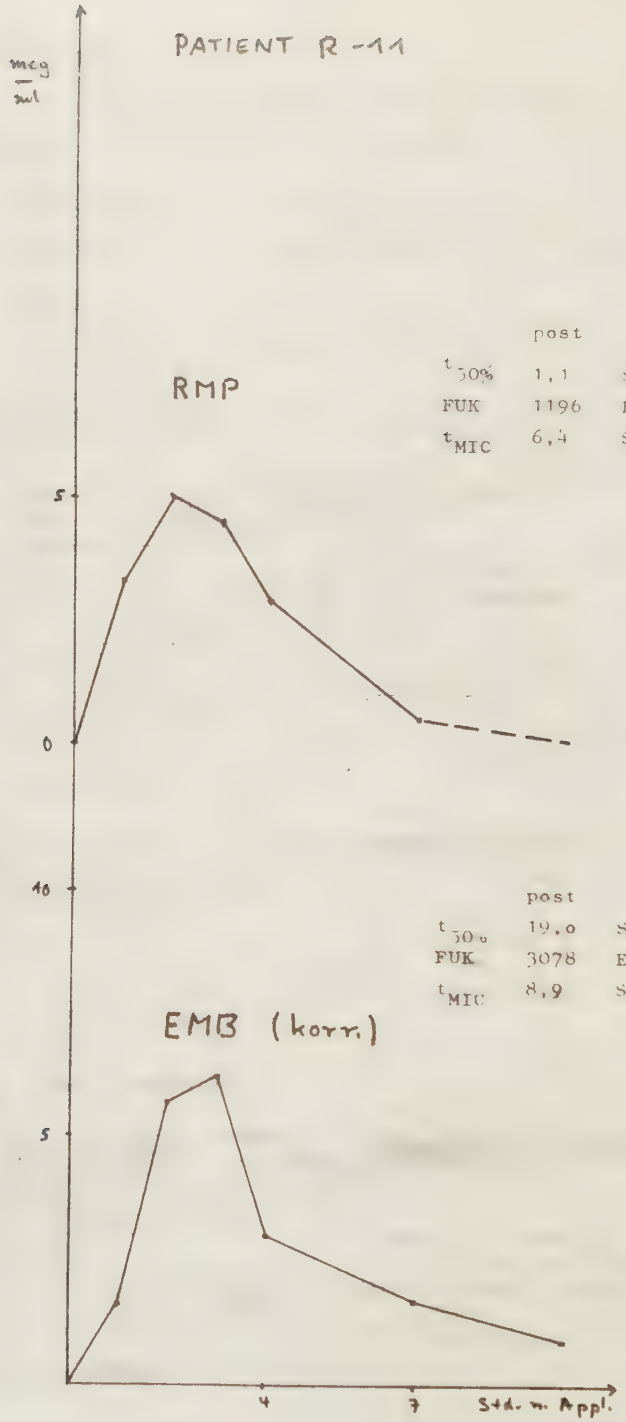
	post-1	post-2	
$t_{50\%}$	4,1	4,0	Std.
FUK	2142	4324	E
t_{MIC}	10,4	15,2	Std.

$y_{post-2} = 15,48 \times e^{-0,16x}$; $r^2 = 0,99$

	post-1	post-2	
$t_{50\%}$	2,8	1,1	Std.
FUK	3890	1962	E
t_{MIC}	11,6	6,4	Std.

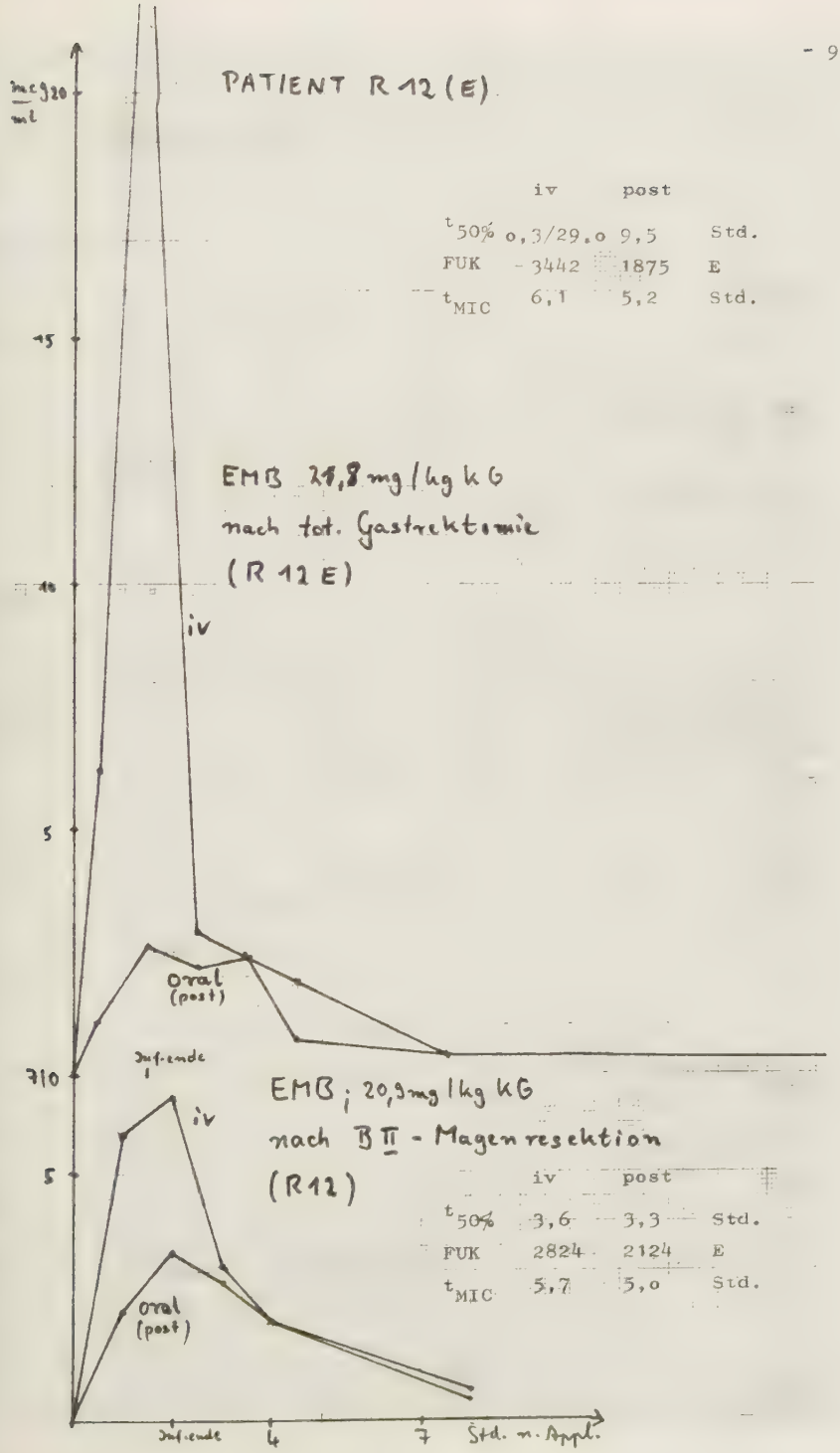
	post-1	post-2	
$t_{50\%}$	10,9	5,1	Std.
FUK	2088	3387	E
t_{MIC}	7,5	13,2	Std.

PATIENT R-11



	post	
$t_{50\%}$	1,1	Std.
FUK	1196	E
t_{MIC}	6,4	Std.

	post	
$t_{50\%}$	19,0	Std.
FUK	3078	E
t_{MIC}	8,9	Std.

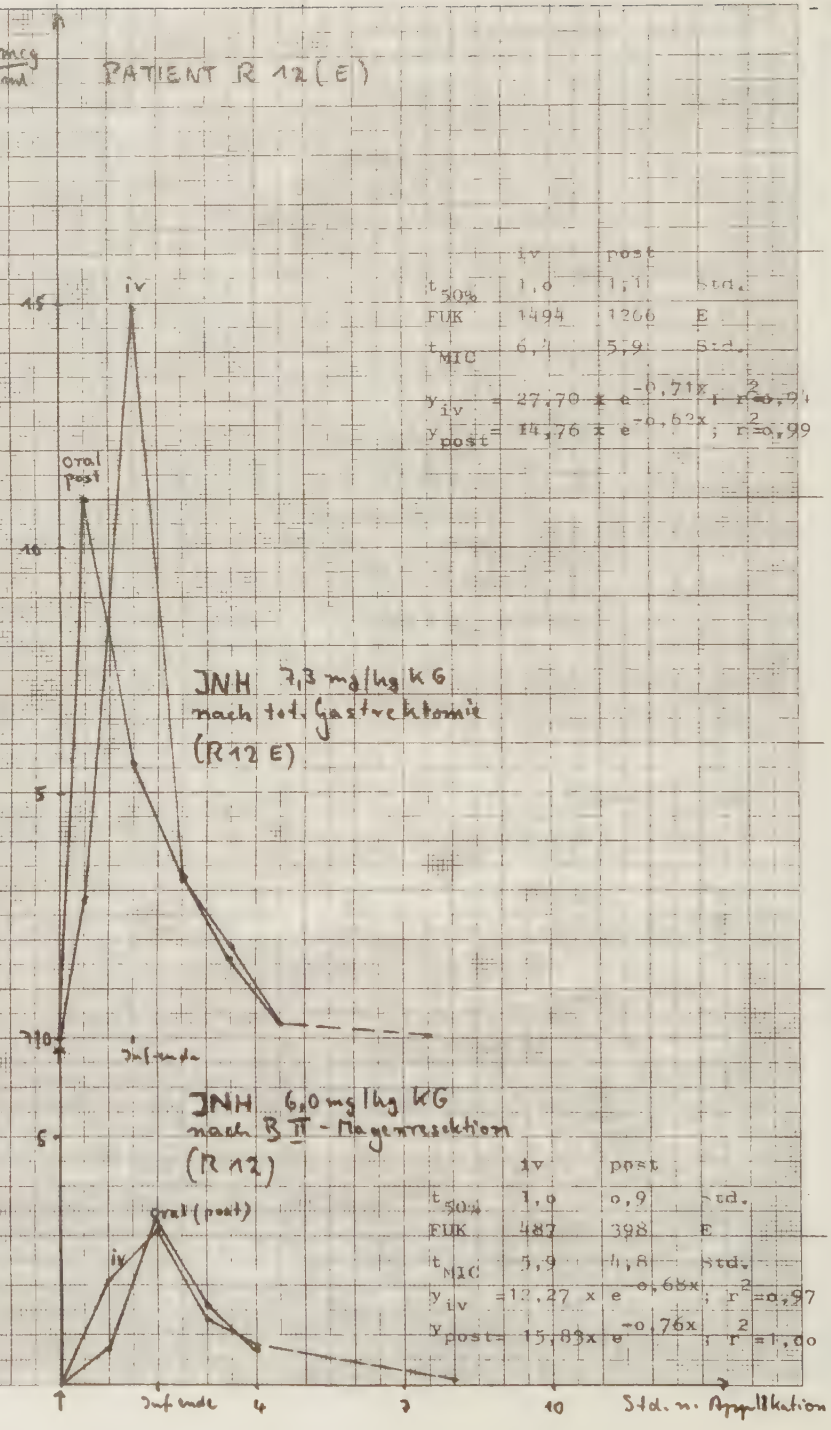


	iv	post	
$t_{50\%}$	0,3/29,0	9,5	Std.
FUK	3442	1875	E
t_{MIC}	6,1	5,2	Std.

EMB 21,8 mg/kg KG
nach tot. Gastrektomie
(R 12 E)

EMB ; 20,9 mg/kg KG
nach B II - Magenresektion
(R 12)

	iv	post	
$t_{50\%}$	3,6	3,3	Std.
FUK	2824	2124	E
t_{MIC}	5,7	5,0	Std.



	iv	post	
$t_{50\%}$	1,0	1,1	Std.
FUK	1494	1206	E
t_{MIC}	6,7	5,9	Std.

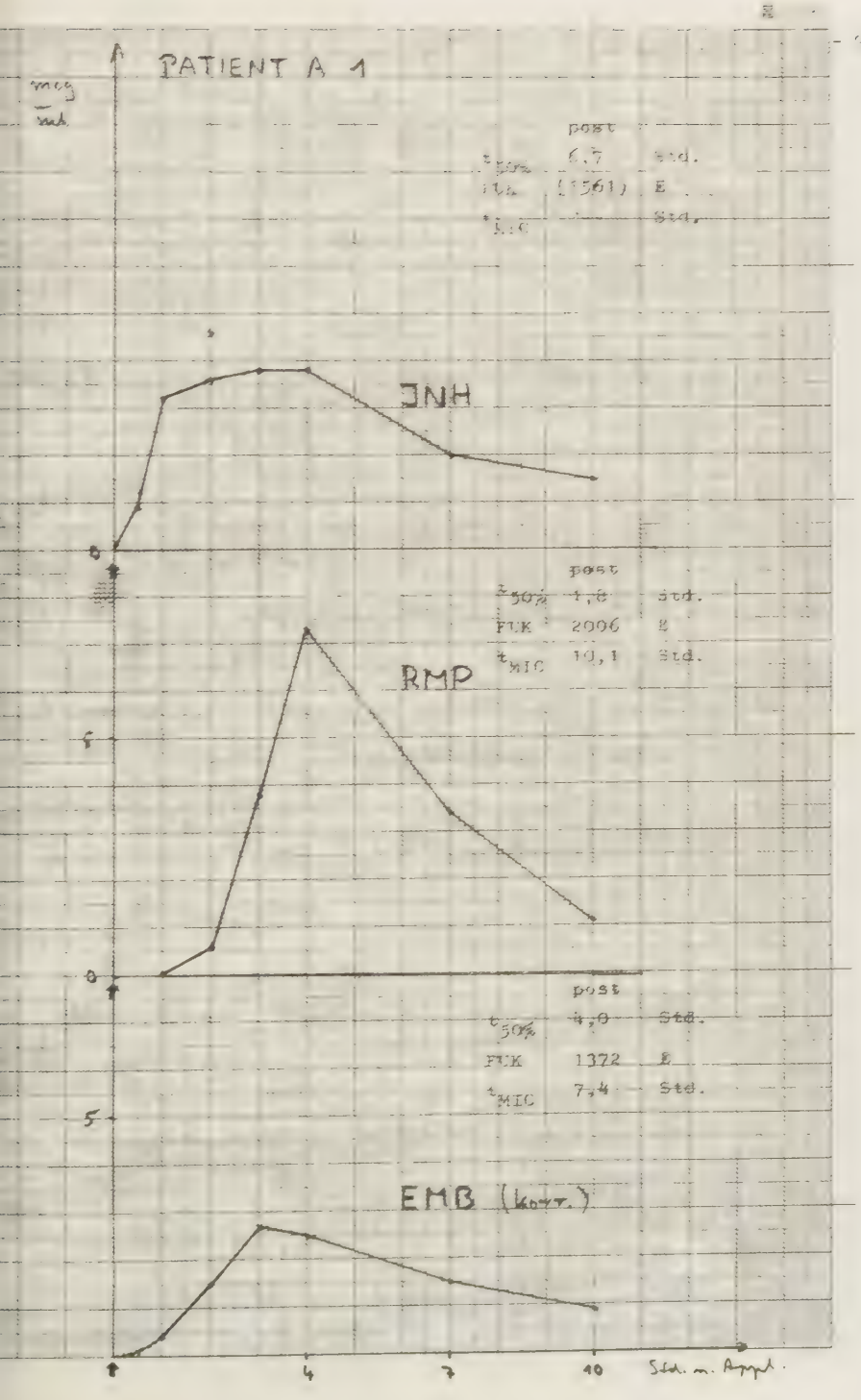
$y_{iv} = 27{,}70 \times e^{-0{,}71x}$; $r^2 = 0{,}94$

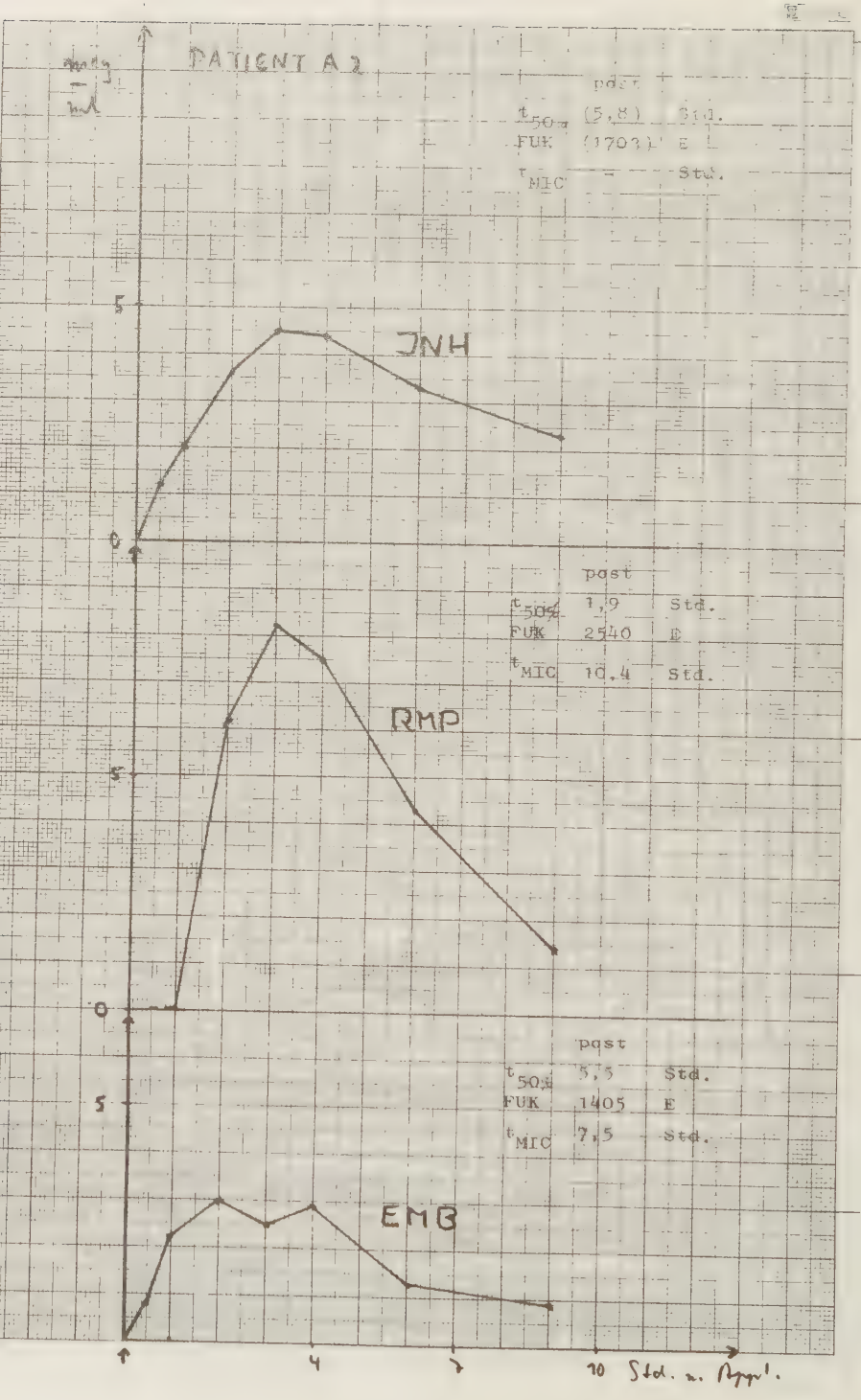
$y_{post} = 14{,}76 \times e^{-0{,}62x}$; $r^2 = 0{,}99$

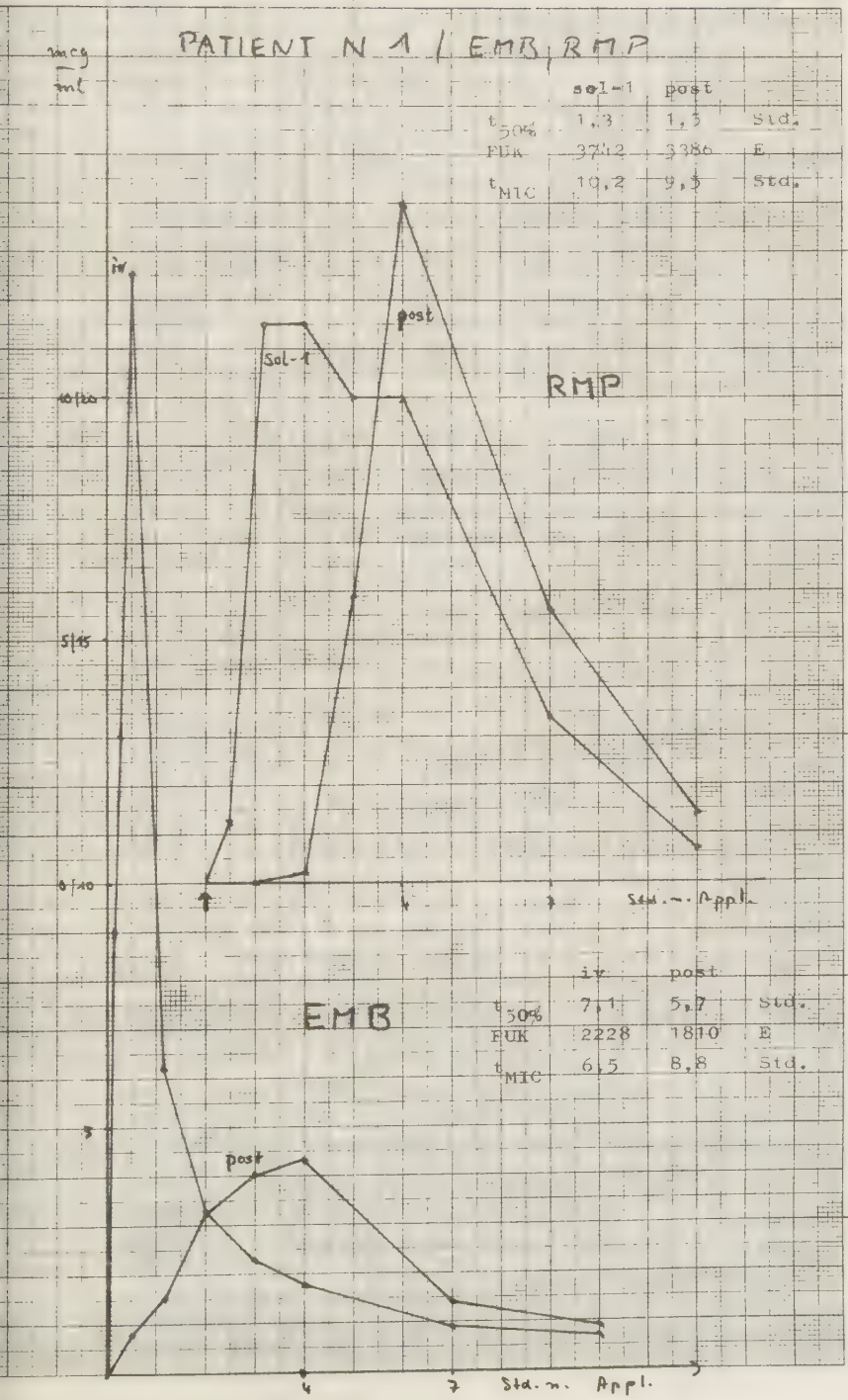
	iv	post	
$t_{50\%}$	1,0	0,9	Std.
FUK	487	398	E
t_{MIC}	5,9	4,8	Std.

$y_{iv} = 13{,}27 \times e^{-0{,}68x}$; $r^2 = 0{,}97$

$y_{post} = 15{,}83 \times e^{-0{,}76x}$; $r^2 = 1{,}00$


PATIENT A 1
mcg/ml
post
$t_{50\%}$ 6,7 Std.
$t_{1/2}$ (561) E
t_{MIC} Std.
INH
0
post
$t_{50\%}$ 1,0 Std.
FUK 2006 E
t_{MIC} 10,1 Std.
RMP
5
0
post
$t_{50\%}$ 4,0 Std.
FUK 1372 E
t_{MIC} 7,4 Std.
5
EMB (kontr.)
4
7
10
Std. n. Appl.


mg/ml
PATIENT A 2
INH
RMP
EMB
5
0
5
0
5
4
7
10 Std. n. Appl.
past
$t_{50\%}$ (5,8) Std.
FUK (1703) E
t_{MIC} Std.
past
$t_{50\%}$ 1,9 Std.
FUK 2540 E
t_{MIC} 10.4 Std.
past
$t_{50\%}$ 5,5 Std.
FUK 1405 E
t_{MIC} 7,5 Std.


PATIENT N 1 / EMB, RMP
mcg/ml
sol-1 post
$t_{50\%}$ 1,3 1,3 Std.
FUK 3712 3386 E
t_{MIC} 10,2 9,5 Std.
iv
post
Sol-1
RMP
10/20
5/15
0/10
Std.-n. Appl.
iv post
$t_{50\%}$ 7,1 5,7 Std.
FUK 2228 1810 E
t_{MIC} 6,5 8,8 Std.
EMB
5
post
4
7
Std.-n. Appl.

PATIENT N-1 / JNH

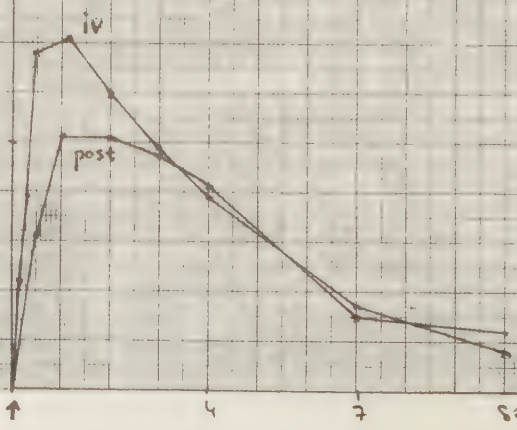
	iv	post	
$t_{50\%}$	2,6	(2,6)	Std.
FUK	2196	2032	E
t_{MIC}	14,1	14,7	Std.

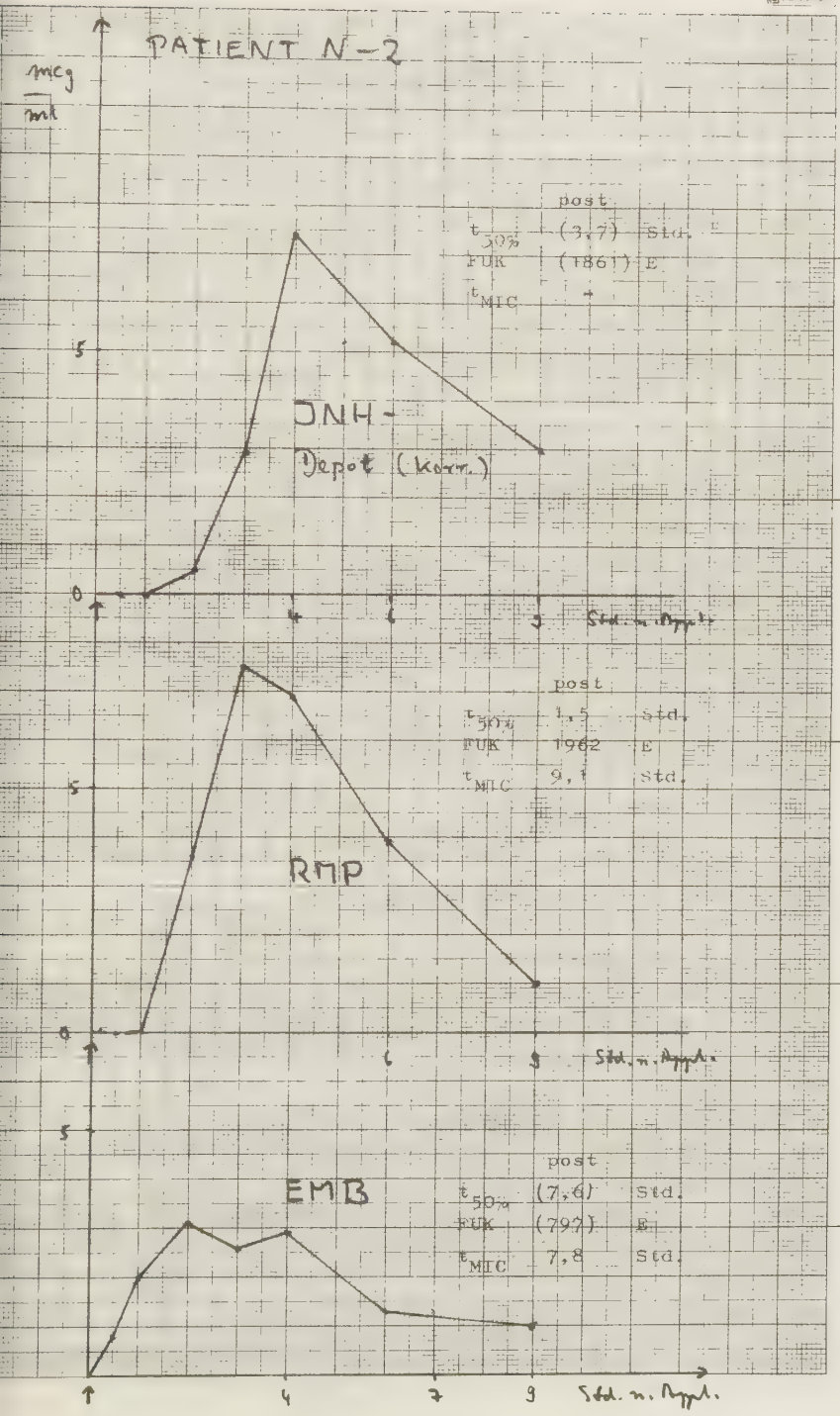
$y_{iv} = 11,20x\ e^{-0,27x}$; $r^2 = 1,00$

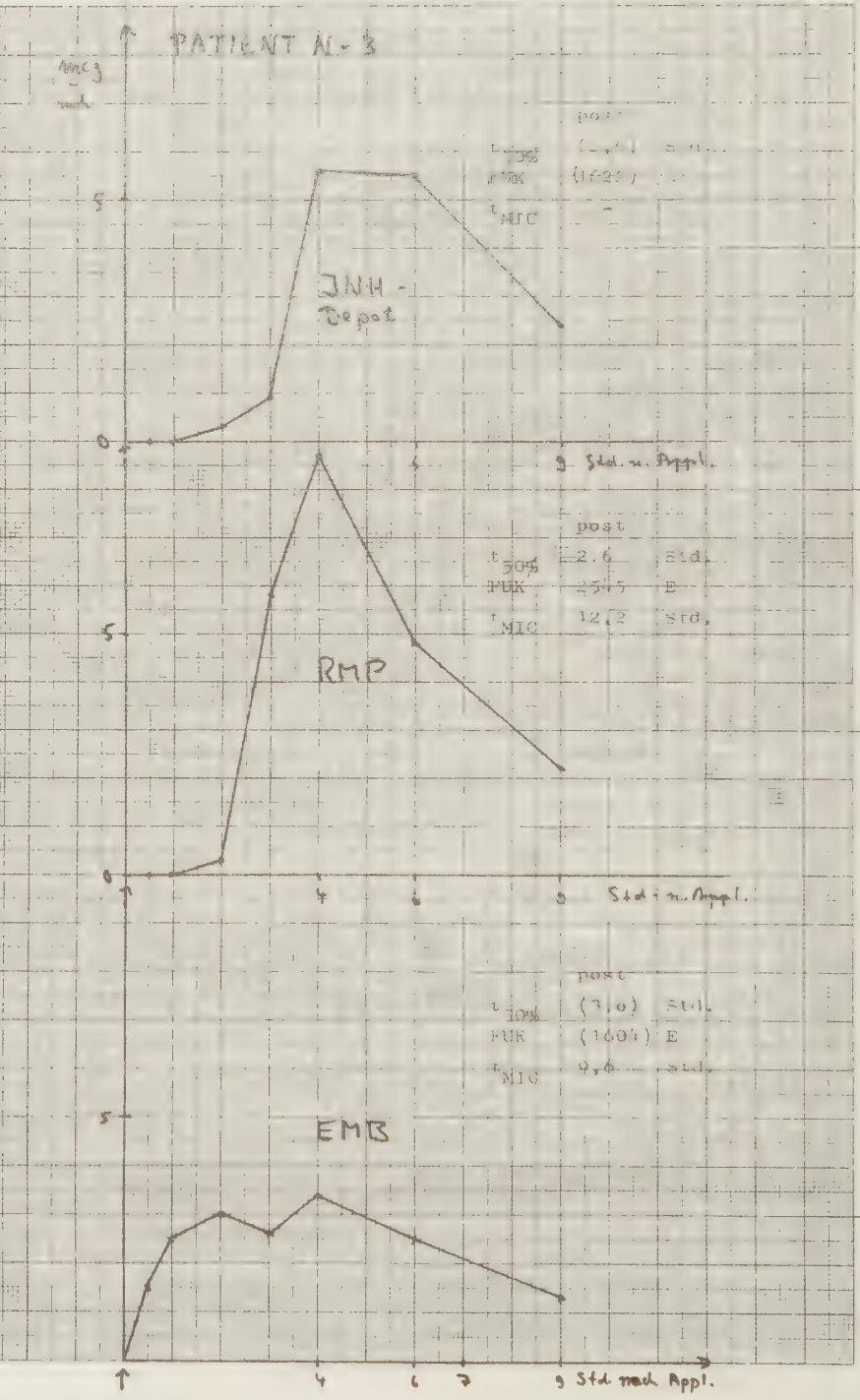
($y_{post} = 8,44x\ e^{-0,21x}$; $r^2 = 0,00$)

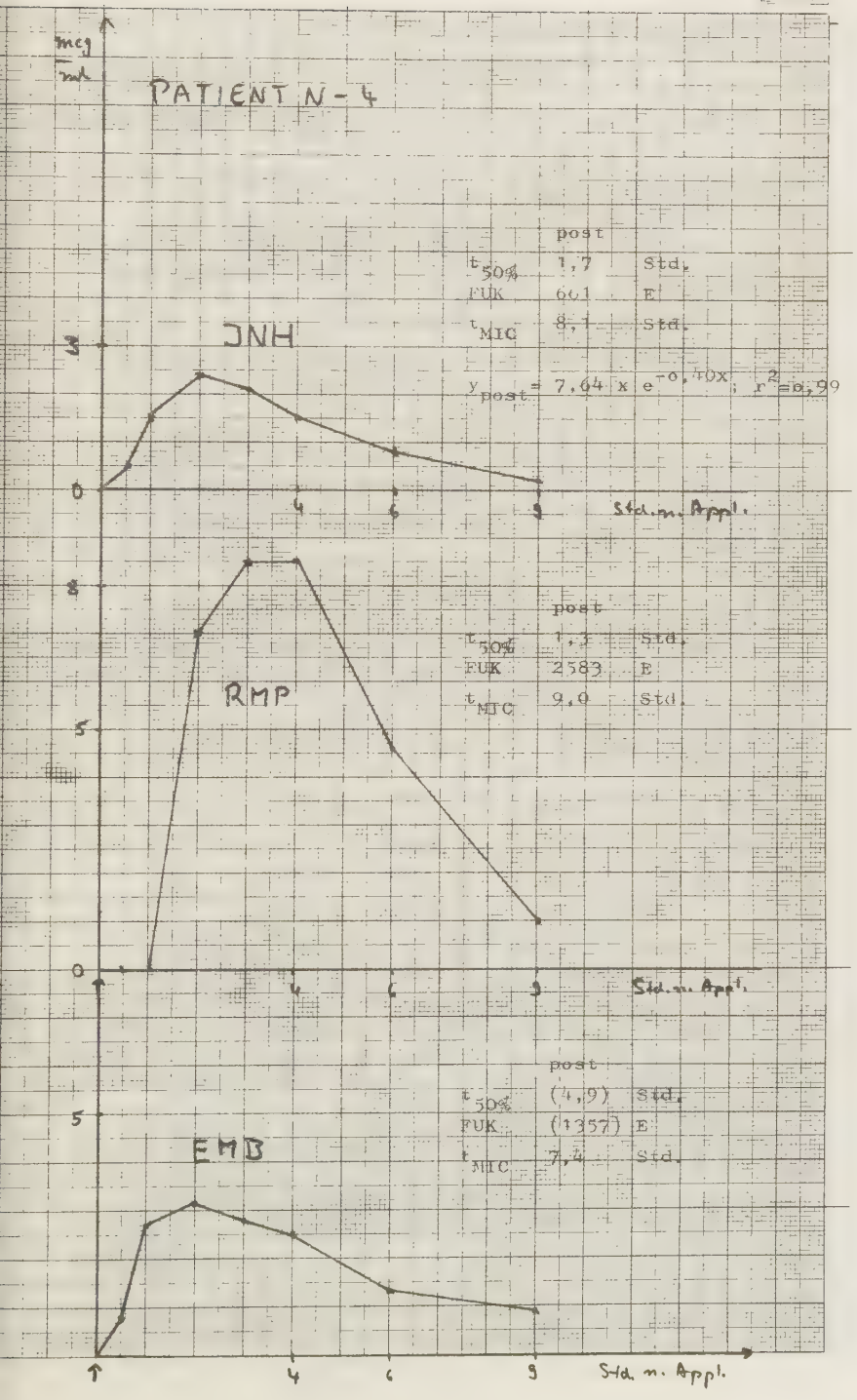
JNH

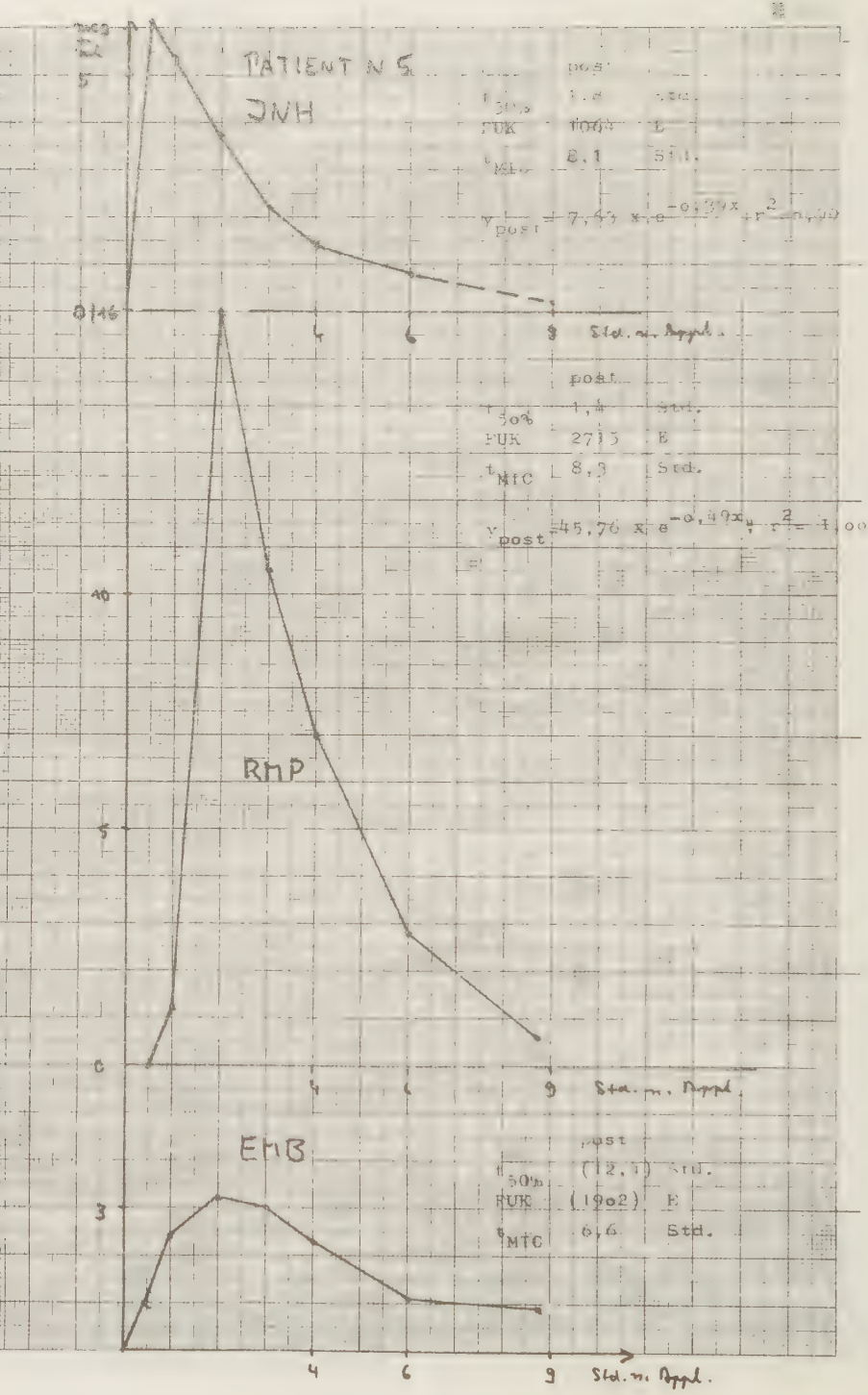
↓ Infusionsende




PATIENT N-2
mcg/ml
post
$t_{50\%}$ (3,7) Std.
FUK (1861) E
t_{MIC} -
INH-Depot (korr.)
5
0
4
8
Std. n. Appl.
post
$t_{50\%}$ 1,5 Std.
FUK 1962 E
t_{MIC} 9,1 Std.
RMP
5
0
8
Std. n. Appl.
5
EMB
post
$t_{50\%}$ (7,6) Std.
FUK (792) E
t_{MIC} 7,8 Std.
4
7
9
Std. n. Appl.


PATIENT Al - B
mcg/ml
5
0
INH - Depot
post
$t_{50\%}$ (...) Std.
PUK (162)
t_{MIC} -
9 Std. n. Appl.
RMP
post
$t_{50\%}$ 2.6 Std.
PUK 2545 E
t_{MIC} 12,2 Std.
4
6
8 Std. n. Appl.
EMB
post
$t_{10\%}$ (3,0) Std.
PUK (1604) E
t_{MIC} 9,6 Std.
7
9 Std. nach Appl.


mcg/ml
PATIENT N-4
post
$t_{50\%}$ 1,7 Std.
FUK 661 E
t_{MIC} 8,1 Std.
INH
$y_{post} = 7,64 \times e^{-0,70x}$; $r^2 = 0,99$
Std.m. Appl.
post
$t_{50\%}$ 1,3 Std.
FUK 2583 E
t_{MIC} 9,0 Std.
RMP
Std.m. Appl.
post
$t_{50\%}$ (4,9) Std.
FUK (1357) E
t_{MIC} 7,4 Std.
EMB
Std. m. Appl.


PATIENT N S.
JNH
post
$t_{50\%}$ 1,8 Std.
PUK 1004 E
t_{MIC} 8,1 Std.
$y_{post} = 7,43 \times e^{-0,39x}$ $r^2 = 0,99$
0,16
4
6
9 Std. n. Appl.
post
$t_{50\%}$ 1,4 Std.
PUK 2715 E
t_{MIC} 8,3 Std.
$y_{post} = 45,76 \times e^{-0,89x}$ $r^2 = 1,00$
10
RMP
5
0
4
6
9 Std. n. Appl.
EMB
post
$t_{50\%}$ (12,1) Std.
PUK (1902) E
t_{MIC} 6,6 Std.
3
4
6
9 Std. n. Appl.

6.2.2. Erläuterungen zu den einzelnen Tagesprofilen

Patient R - 1: Der Patient hatte bereits 4 Magenoperationen hinter sich. Die Billroth II Resektion lag 35 Jahre zurück, die letzte Magenoperation war vor 27 Jahren.

Ethambutol: Ethambutol wurde vermindert resorbiert. Die postprandiale Medikation verzögert die Resorption (erkennbar an der Verschiebung des Maximums um 2 Std.).
Rifampicin: Rifampicin wurde unterschiedlich gut resorbiert.
Isoniazid: Isoniazid wird vollständig resorbiert.

Patient R - 2:

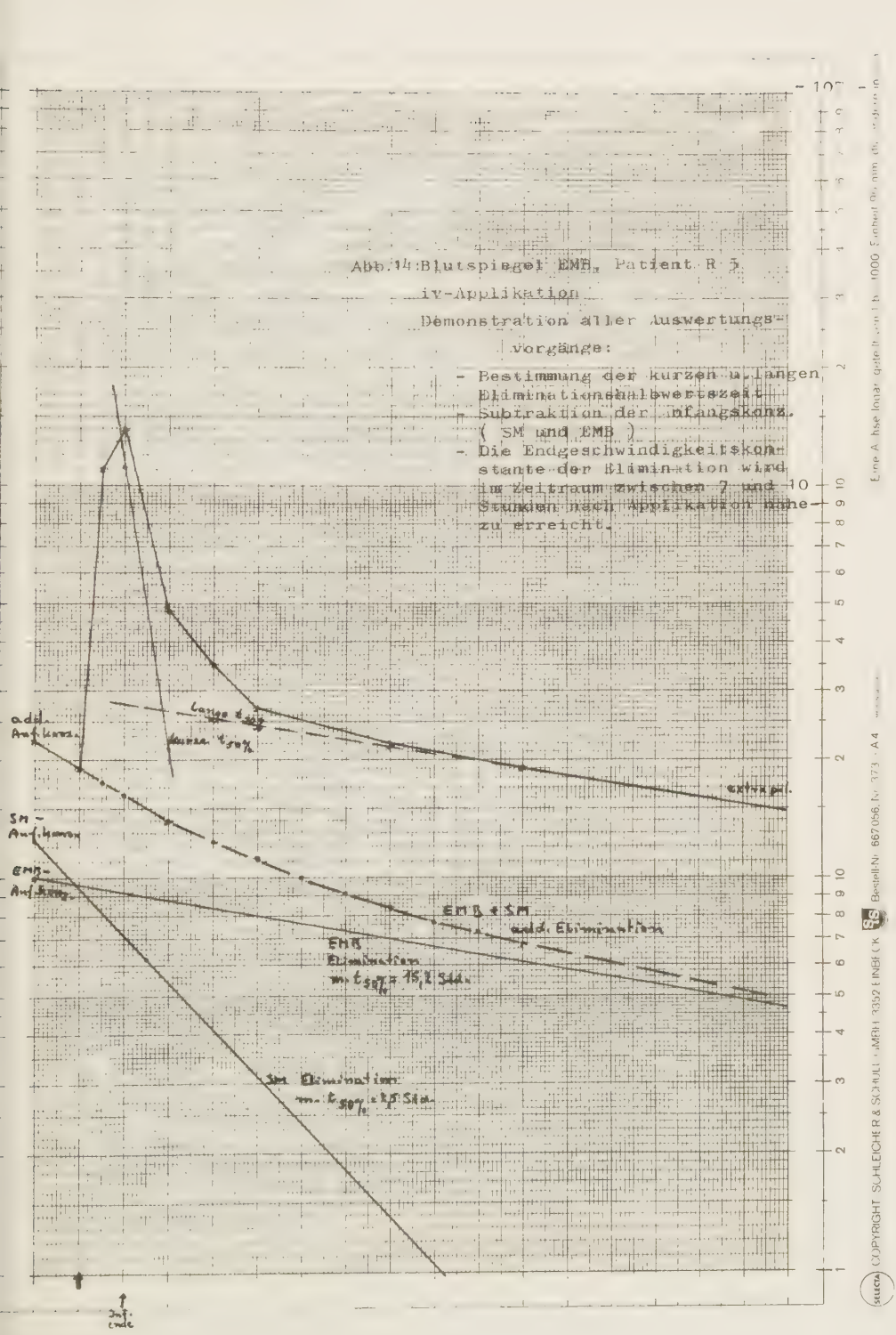
Ethambutol: Legt man das iv-Profil zugrunde, so erreicht das praeprandiale Profil eine Resorption von 143,4 % und das postprandiale eine von 77,1 %. Die falsch hohe Resorptionsquote beim praeprandialen Profil kann u.a. durch Änderungen der Pharmakokinetik, des Verteilungsvolumens und der Eiweißbindung zustandenkommen.
Rifampicin: Rifampicin wurde verhältnismäßig gleichmäßig resorbiert. Durch die rasche Resorption konnte bei allen 3 Profilen eine e-Funktion der Elimination gerechnet werden. Dem Kurvenverlauf ließ sich gut eine Gerade anpassen (r^2 = 0,95 - 0,99).
Isoniazid: Die Resorption war in allen Fällen gut. Auffällig ist die Veränderung der Halbwertszeiten (iv 2,7 Std., praeprandial 3,3 Std. und postprandial 3,6 Std.). Diese Veränderungen haben einen wesentlichen Einfluß auf die Flächen unter der Kurve, weil die $t_{50\%}$ als Faktor in die Fläche S_2 eingeht. Mit angepaßter Eliminationskinetik ergeben sich Resorptionsquoten von praeprandial 104,3 % und postprandial 110,6 %. Im vorliegenden Fall kann von einer vollständigen Resorption von Isoniazid ausgegangen werden.

Patient R - 3: Patient R-3 hatte vor zwei Jahren zwei Magenoperationen hinter sich. Infolge chronischer Gastritis und Vagotonie wurden eine selektive proximale Vagotomie, eine Pyroloplastik und eine Zweidrittelresektion durchgeführt. Seither litt der Patient an einem fraglichen Dumpingsyndrom.
Ethambutol: Die Halbwertszeiten streuen stark. Während das iv-Profil Nr.2 und das postprandiale Profil gut übereinstimmen, zeigte sich beim postprandialen Profil eine um über 70% längere Halbwertszeit, sodaß das praeprandiale Profil mit dem iv-Profil 2 nicht bzw. nur unter Berücksichtigung

der veränderten Eliminationskinetik vergleichbar ist. Andernfalls ergibt sich ein falsch hoher Wert für die Resorption (80 %). Der Wert für die Resorption bei postprandialer Medikation mit 60 % ist korrekt.
Rifampicin: Während die beiden Tagesprofile mit zusätzlicher intravenöser Applikation von Ethambutol und Isoniazid eine schnelle und gute Resorption von Rifampicin zeigen, zeigt sich bei zusätzlicher oraler Gabe von Ethambutol und Isoniazid (prae- und postprandial) eine erhebliche Verzögerung und lt. FUK eine ganz wesentliche Einschränkung der Resorption.
Isoniazid: Das Maximum der iv-1-Medikation lag deutlich unter dem Maximum der praeprandialen Medikation. Aus diesem Grunde wurde das iv-2-Profil durchgeführt. Dessen Maximum liegt mehr als doppelt so hoch. Als Bemessungsgrundlage für die Errechnung der Resorptionsquoten wird daher das iv-2-Profil verwendet. Läßt man die Änderung der Halbwertszeiten außer acht, so ergeben sich Resorptionen von 103-108 %, rechnet man die reine Elimination mit der kürzeren Halbwertszeit von 2,3 Std. vom iv-Profil 2, so ergeben sich Resorptionen zwischen 75 und 86 %.

Patient R - 4: Der Patient war vor 8 Jahren am Magen wegen eines Ulcus zweidrittel-reseziert worden. Der Allgemeinzustand entsprach der schweren und ausgedehnten Lungentuberkulose. Der Patient erhielt zusätzlich ein Antacidum.

Ethambutol: Patient R-4 ist eines der deutlichsten Beispiele für das Artefakt einer mehr als 100%igen Resorption. Die FUK (S_2) des praeprandialen Profils wird mit einer Halbwertszeit von 11,4 Std. errechnet, da die Halbwertszeit, die sich aus dem Tagesprofil mit oraler Applikation ergibt, in diesem Fall länger als die Halbwertszeit aus dem Tagesprofil mit iv-Applikation ist. Dieser Ansatz impliziert, daß es möglich ist, daß die Halbwertszeit beim oralen Profil aus einer anderen Eliminationskinetik hervorgeht als beim iv-Profil.
Rifampicin: Auffällig ist die wesentliche Verzögerung bei postprandialer Applikation.
Isoniazid: Die Fläche unter der Kurve bei den jeweiligen Tagesprofilen ist auffallend klein, da Patient R-4 für Isoniazid ein sog. Schnellausscheider war. Beim Tagesprofil mit postprandialer Applikation ergibt sich mit angepaßter Eliminationskinetik eine Resorption von 114,4 %.



COPYRIGHT SCHLEICHER & SCHUELL, MRH 3352 EINBECK Bestell-Nr. 867056 Nr. 373 A4

Patient R - 5: Die Zweidrittelresektion des Magens lag 14 Jahre zurück. Der kardial herabgesetzten Belastbarkeit des Patienten wurde durch eine verlängerte Laufzeit der Infusion (1 Std.) Rechnung getragen. Beim iv-Profil und dem Profil postprandial 1 war nicht Rifampicin, sondern Streptomycin (SM) im Therapieplan vorgesehen. Beim iv-Profil wurde es am Tag des Profils ausgesetzt; bei dem Profil postprandial 1 wurde es auch den Tag vorher ausgesetzt, beim Profil postprandial 2 war die Therapie auf Rifampicin umgestellt.

Ethambutol: Da die SM-Therapie am Tag vor dem Tagesprofil mit iv-Applikation nicht ausgesetzt worden war, erklärt sich die höhere Anfangskonzentration von 2,25 µg EMB/ml aus einer Kombination von Ethambutolanfangskonzentration und Streptomycinrestkonzentration. Um beide Anfangskonzentrationen muß korrigiert werden (s. Abb. 14).

Aus den anderen beiden Tagesprofilen läßt sich ablesen, daß offenbar bei diesem Patienten am nächsten Morgen, d.h. 23 Std. nach Gabe des Pharmakons mit einer Restkonzentration Ethambutol von 1,0 mcg/ml zu rechnen ist.

Um nun die Restkonzentration Streptomycin abziehen zu können, gehen wir von folgenden Annahmen aus: 1. Streptomycin hat eine Halbwertszeit von ca. 2,5 Std. 2. Die wahre Ethambutolanfangskonzentration war ca. 1,0 mcg/ml. Die Ethambutolhalbwertszeit errechnet sich aus den Meßpunkten 10 Std. und 23 Std. nach Applikation. Sie beträgt 15,2 Std. So berechnet verbleibt am ersten Tag um 7 Uhr, d.h. 1 Std. vor Medikation eine Anfangskonzentration von 1,25 mcg/ml EMB-Äquivalenzkonzentration, die nicht auf Ethambutol zurückzuführen ist. Diese Konzentration nimmt mit der Halbwertszeit von 2,5 Std. ab (Streptomycin). Die Anfangskonzentration Ethambutol von 1,0 µg/ml wird mit der Halbwertszeit von 15,2 Std. abnehmen.

Damit ergeben sich halblogarithmisch 2 Eliminationsgeraden, eine für Ethambutol, eine für Streptomycin, wobei bei letzterer die Anfangskonzentration von 1,25 mcg/ml natürlich nicht der tatsächlichen Streptomycinkonzentration zu diesem Zeitpunkt entspricht, sondern deren Meßäquivalent in unserer Ethambutolbestimmung ist.

Addiert man nun diese halblogarithmischen Geraden, so ergibt sich ein neuer Kurvenverlauf, der dem wahren Abfall der gemessenen Anfangskonzentration entspricht und als Addition zweier halblogarithmischen Geraden nicht mehr halblogarithmisch linear verläuft, sondern sich an die Ethambutolausscheidungsgerade asymptotisch annähert, wobei er nach ca. 17,5 Std. nur mehr 0,01 mcg EMB/ml von ihr entfernt ist. Dieser Kurven-

verlauf ist nun von der gemessenen Konzentration abzuziehen, um die Konzentrationen zu erhalten, deren integrierte Blutspiegelkurve der an diesem Tag gegebenen Ethambutoldosis entspricht.
Die erhaltenen Plasmakonzentrationen sind in der Tabelle als die korrigierten Konzentrationen eingetragen.
Rifampicin: Gute Resorption.
Isoniazid: Patient R-5 ist Langsamausscheider mit einer Halbwertszeit zwischen 3,2 und 3,9 Std. Die errechnete Resorption ist mit 96,7 % vollständig.

Patient R - 6:

Ethambutol: Vollständige Resorption bei postprandialer und gute Resorption bei praeprandialer Applikation.
Rifampicin: Die unterschiedlichen Werte der FUK und der Maxima werden auf die Zusatzmedikation zurückgeführt.
Isoniazid: Bei der iv-Gabe wurde die orale Medikation nicht ausgesetzt (s.o.) Das ist auch der Grund dafür, daß der 0-Wert bereits eine Konzentration von 2,1 erreicht (bei einem 24 Std.-Wert von 0,0 µg/ml). Auch das Maximum liegt mit 10,9 µg/ml sehr hoch. Aus diesem Grund kann bei diesem Patienten das Profil mit iv-Applikation nicht zu Resorptionsvergleichen herangezogen werden.

Patient R - 7: Der Patient hatte leicht erhöhte Transaminasen und eine erhöhte Alkalische Phosphatase bei normalem Bilirubin.

Ethambutol: Die Beurteilung ist unproblematisch; es ergibt sich eine vollständige Resorption.
Rifampicin: Auffällig sind auch bei diesem Patienten die außerordentlich unterschiedlichen Blutspiegel. Der Patient erhielt keinerlei Zusatzmedikation (außer Vit. B 6 (Neurobion®)).

Isoniazid: Das Tagesprofil mit praeprandialer Applikation ergibt sich mit angepaßter Eliminationskinetik den falsch hohen Wert von 137 % Resorption gegenüber dem Profil mit iv-Applikation. Auch das Maximum liegt deutlich höher als bei iv-Applikation. Eine Fehldosierung kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Laboranalytik erbrachte exakte Werte, die Korrelationskoeffizienten betragen 0,999 bzw. 0,996. Mögliche Ursachen der Verfälschung dieses Wertes werden in 3.6.1 erörtert.

Patient R - 8: Die GOT war mit 50mU geringfügig erhöht, weshalb der Patient statt Rifampicin Streptomycin bekam. Letzteres war bereits am Tag vor den Profilen ausgesetzt worden. GPT und Bilirubin waren normal.

Ethambutol: Fast vollständige Resorption bei praeprandialer Applikation
Isoniazid: Die errechnete Resorptionsquote beträgt 102,2 %. Es wurde vollständig resorbiert. Die ermittelten Halbwertszeiten betragen 3,1 und 3,2 Std., sind also innerhalb der methodischen Ungenauigkeit identisch.

Patient R - 9: Der Patient war erst 14 (15) Tage aufgenommen. Da bei ebenso langer Therapie die Leberenzyminduktion von Rifampicin als praktisch abgeschlossen gelten darf, ist zumindest, da die Profile an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt wurden, von dieser Seite keine Verfälschung der Ergebnisse zu befürchten. Der Patient war vor 8 Jahren zweidrittel reseziert worden. Die alkalische Phosphatase war mit 182 mU, das Bilirubin mit 1,2 mg % ebenfalls leicht erhöht.

Ethambutol: Es errechnete sich eine Resorptionsquote von 92,3 %. Der sehr hohe 30 Min.-Wert von 27 γ/ml bei der iv-Applikation liegt nicht mehr im streng linearen Teil der Eichkurve. Er ist deshalb als Näherungswert zu verstehen.
Rifampicin: Die Resorptionsquoten unterscheiden sich um ca. 30%. In der Auswertung ist sowohl der Effekt der Kombinationsmedikation als auch der der prae- bzw. postprandialen Applikation zu berücksichtigen.
Isoniazid: Bei geringen Streuungen um die errechnete e-Funktion der Elimination (r^2 = 0,99) wird zur Berechnung der FUK wegen des hohen 30 Min.-Wertes beim Tagesprofil mit iv-Applikation der unmodifizierten Trapezformel der Vorzug gegeben.

Patient R - 10: Es wurden 2 Profile durchgeführt. Das erste direkt am Tag der Aufnahme, also am ersten Therapietag, das zweite 6 Wochen später. Am zweiten Untersuchungstag bekam der Patient etwa 1/2 Std. vor der Medikation Phosphalugel®. Einflüsse dieser Zusatzmedikation wurden überprüft.

Ethambutol: Beide Kurven sind zweigipflig mit Hochpunkten nach 2 und nach 4 Stunden.

Rifampicin: Der Einfluß der Induktion des Leberenzymabbaus von Rifampicin auf die FUK wird veranschaulicht: Die Halbwertszeit verringerte sich in 6 Wochen von 2,8 auf 1,1 Stunden, während sich die FUK von 3890 Einheiten auf 1962 Einheiten verringerte. Nur der zweite Wert ist für Vergleichszwecke in dieser Arbeit von Interesse.

Isoniazid: Die Bestimmung der Isoniazid-Spiegel überraschte durch die sehr hohen Spiegel bei dem zweiten Profil. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß ein Medikationsfehler vorliegt, da bei diesem Patienten die direkte Kontrolle bei Medikamenteneinnahme aus technischen Gründen nicht möglich war.

Patient R - 11: Es wurde 1 Profil mit postprandialer Applikationsweise durchgeführt.

Ethambutol: Die Morgenkonzentration von 1,0 mcg/ml wurde rechnerisch vom Plasmakonzentrationsverlauf subtrahiert (vergl.2.4.1.2.).
Rifampicin: Die errechnete FUK beträgt 1106 E.
Isoniazid: Isoniazid wurde aus technischen Gründen nicht bestimmt.

Patient R - 12: Vor Patient R-12 wurden je 2 Profile nach einer Billroth II-Resektion und - nach Rezidiv des Karzinoms - nach einer totalen Gastrektomie gemacht. Der Patient hatte seit 15 Jahren angeblich eine Anacidität und rezidivierende Gastritiden. Bei der zweiten Operation wurde eine Ösophago-Jejunistomie mit einer Braunschen Enteroanastomose (und Splenektomie) durchgeführt. Die Leberwerte waren nach der Gastrektomie geringfügig bis mäßig erhöht.

Nach der totalen Gastrektomie wog der Patient 12 kg weniger als nach der Zweidrittelresektion. Die Dosis war zuerst 1,4 g Ethambutol und 0,4 g Isoniazid, dann 1,2 g Ethambutol und 0,4 g Isoniazid. Rifampicin wurde nicht gegeben. Die Zusatzmedikationen konnten aus therapeutischen Gründen nicht abgesetzt werden.

Profile nach der Zweidrittelresektion:
Streptomycin war jeweils am Tag des Profils ausgesetzt worden. Die Laufzeit der Infusion war 2 Stunden.

Ethambutol: Das Problem einer Berechnung der FUK beruht einerseits auf der Anfangskonzentration und andererseits auf dem unteroptimalen Versuchsaufbau, der drei Annahmen nötig macht, unter deren Einschränkung die folgende Aussage gemacht wird.
1. Die Eliminationshalbwertszeit ist dieselbe wie nach der totalen Gastrektomie, da sie aus den Profilen nach der Zweidrittelresektion nicht zu ermitteln ist.
2. Die logarithmisch-lineare Ausscheidung, d.h. die Endgeschwindigkeitskonstante der Elimination ist schon erreicht zum Zeitpunkt der letzten Konzentrationsbestimmung.
3. Die Anfangskonzentration ist nicht eine Folge von Streptomycin ($t_{50\%}$ = 2,5 Std.).

Es werden gemessene und um die Anfangskonzentration korrigierte Konzentrationen angegeben. Es ergibt sich eine Resorption von 75,2%.

Isoniazid: Die Resorption beträgt 81,7 %.

Profile nach totaler Gastrektomie:

1. Profil: Intravenöse Applikation (Laufzeit der Infusion 1,5 Std.).
2. Profil: Orale postprandiale Medikation.

Ethambutol: Es zeigt sich eine deutliche Verminderung der Resorptionsfähigkeit für Ethambutol nach Gastrektomie. Es wurden 54,5 % resorbiert.

Isoniazid: Errechnung der FUK mit unmodifizierter Trapezformel. Bei großer Differenz der erreichten Serumkonzentration und identischer $t_{50\%}$ ergibt sich dieselbe Bioverfügbarkeit wie nach Zweidrittelresektion.

Patient A - 1:

Ethambutol: Die für die Errechnung der FUK benötigte $t_{50\%}$ entspricht nicht der Endgeschwindigkeitskonstante, da die Elimination zum Bestimmungszeitpunkt noch von Invasion überlagert ist. Die angegebene FUK ist daher nicht vergleichbar.

Rifampicin: Die Resorption erfolgte langsam mit dem Maximum nach 4 Stunden und der ersten quantitativ meßbaren Blutspiegelkonzentration nach 2 Stunden. Quantitativ ist die Resorption offenbar uneingeschränkt.
Isoniazid: Die Blutspiegelkurve erreicht ein sehr spätes Maximum nach 4 Stunden. Dabei nimmt die INH-Konzentration vom 1- bis zum 4 Std.-Wert um nicht ganz 20 % zu; es ergibt sich also eine außerordentlich flache Kurve. Offensichtlich wird bei Anacidität das Pharmakon langsam, fast wie ein Depotpräparat, resorbiert (s.3.3.3.1.). Der erreichte maximale Blutspiegel ist durch das gegingere Anfluten natürlich nicht so hoch wie bei rascher Resorption. Aus demselben Grund läßt sich auch eine Halbwertszeit nicht exakt angeben. Daher konnte auch der Flächenanteil S_2 nicht errechnet und addiert werden. Die FUK ist also nicht vergleichbar mit der FUK, wie sie bei den anderen Patienten ermittelt wurden.

Patient A - 2: Auch Patient A-2 hatte eine Anacidität. Die Halbwertszeit von Rifampicin betrug 1,8 Std., die Halbwertszeiten von Ethambutol und Isoniazid sind hinwiederum wegen langsamer Invasion und später Maxima nicht zu ermitteln. Die

Werte in Klammern ergeben sich aus den letzten beiden Konzentrationsmessungen (6 und 9 Std.-Wert).

Ethambutol: Ethambutol zeigte im Kurvenverlauf wiederum eine Zweigipfligkeit. Die angegebene FUK ist nicht vergleichbar.
Rifampicin: Leicht verzögerte Resorption.
Isoniazid: Die FUK ist nicht vergleichbar.

Patient N - 1:

Ethambutol: Die sehr hohe Plasmakonzentration am Infusionsende ist als Näherungswert zu verstehen.
Rifampicin: Rifampicin erreichte in beiden Fällen sehr hohe Serumkonzentrationen.
Isoniazid: Für die Berechnung der FUK des oralen Profils wird die beim iv-Profil errechnete $t_{50\%}$ zugrundegelegt.

Patienten N - 2 bis N - 5:

Ethambutol: Die Eliminationshalbwertszeit ist infolge Überlagerung der Elimination durch die Resorption nicht exakt feststellbar. Infolgedessen ist die Berechnung von S_2 nicht möglich und daher die FUK nicht vergleichbar.
Rifampicin: Normale Plasmakonzentrationen
Isoniazid: Die Patienten N-2 und N-3 erhielten ein INH-Depotpräparat. Daher ist die exakte Angabe der $t_{50\%}$ nicht möglich (Überlagerung der Elimination durch Invasion im gesamten Beobachtungszeitraum). Auch die FUK von Isoniazid ist deshalb bei den Patienten N-2 und N-3 nicht vergleichbar (Fehlen des Anteils S_2).

Patient R 1 - Datenbogen

			iv		prae	post	
EMB:	0	Min.	0		0	0	mcg/ml
	10		(19,0)		-	-	
	20		13,0		-	-	
	30		12,5		0,4	0,4	
	1	Std.	4,9		2,0	0,6	
	2		2,6		2,9	0,9	
	3		2,3		1,4	1,5	
	4		1,7		1,0	2,1	
	7		0,9		0,5	0,6	
	10		0,8		0,4	0,4	
	24		0		0	0	

			sol.i		prae	post	
RMP:	0	Min.	0		0	0	mcg/ml
	10		0		-	-	
	20		0		-	-	
	30		0	Std.	0,3	6,0	
	1	Std.	0	0,5	3,5	7,1	
	2		2,5	1,5	3,2	6,0	
	3		4,8	2,5	2,8	5,0	
	4		4,8	3,5	2,6	4,0	
	7		2,9	6,5	1,0	1,0	
	10		0,7	9,5	0,4	0,3	
	24		0,0	23,5	0	0	

			iv	prae	post	
INH:	0	Min.	0	0	0	mcg/ml
	10		3,9	-	-	
	20		4,4	-	-	
	30		4,9	4,1	3,0	
	1	Std.	3,9	3,4	4,7	
	2		2,7	1,6 *)	3,8	
	3		2,1	1,8	1,9	
	4		1,6	1,3	1,2	
	7		0,3	(0,1)	0,4	
	10		(0,2)	0	0	
	24		0	0	0	

*) Der Wert ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Fehler in der Laboranalytik vergl. IV/2-4, INH

Patient R 2 - Datenbogen

			iv	prae	post	
EMB:	0	Min.	0	0	0	mcg/ml
	10		4,9	-	-	
	20		5,4	-	-	
	30		8,6	1,7	0,6	
	1	Std.	3,1	5,0	1,1	
	2		1,3	3,6	2,5	
	3		1,1	2,9	3,6	
	4		1,0	2,2	1,9	
	7		0,9	1,5	1,1	
	10		0	1,2	(0,5)	
	24		0	-	0	

			sol.2		prae	post	
RMP:	0	Min.	0		0	0	mcg/ml
	10		0		-	-	
	20		0		-	-	
	30		0	Std.	2,1	2,9	
	1	Std.	1,4	10'	7,2	5,6	
	2		5,6	1h10'	4,4	6,6	
	3		5,6	2h10'	3,8	5,6	
	4		3,6	3h10'	2,6	3,8	
	7		1,5	6h10'	0,8	1,9	
	10		0,4	9h10'	(0,1)	0,3	
	24		0	23h10'	-	0	

			iv	prae	post	
INH:	0	Min.	0	0	0	mcg/ml
	10		3,0	-	-	
	20		4,6	-	-	
	30		7,8	7,8	2,4	
	1	Std.	7,3	7,5	6,4	
	2		5,9	5,7	6,8	
	3		5,0	5,0	5,6	
	4		2,5	3,8	4,8	
	7		1,4	2,0	2,6	
	10		0,8	1,1	1,5	
	24		0	-	0	

Patient R 3 - Datenbogen

			iv I	iv II	prae		post	
EMB:	0	Min.	0	0	0		0	mcg/ml
	10		5,3	-	-		-	
	20		12,0	-	-		-	
	30		12,5	(22,5)	0,7		1,7	
	1	Std.	4,4	6,5	4,1	$1^h5'$	2,7	
	2		2,5	2,6	5,9		3,5	
	3		2,1	2,0	2,5		2,9	
	4		1,4	1,5	1,6		1,5	
	7		< 0,5	1,1	0,8		0,8	
	10		0	0	0,7		0,6	
	24		0	-	-		-	

			sol.2-A	sol.2-B	prae		post	
RMP:	0	Min.	0	0	0		0	mcg/ml
	10		0	-	-		-	
	20		0,4	-	-		-	
	30		2,6	6,0	0		0	
	1	Std.	7,4	8,0	< 0,2	$1^h5'$	0,3	
	2		8,1	8,7	0,4		5,4	
	3		7,4	7,2	6,7		4,5	
	4		5,4	5,3	6,7		3,9	
	7		2,3	2,3	1,8		1,6	
	10		0,5	0,5	0,3		1,2	
	24		0	-	0		-	

			iv I	iv II	prae		post	
INH:	0	Min.	0	0	0		0	mcg/ml
	10		2,0	-	-		-	
	20		4,8	-	-		-	
	30		5,2	10,8	5,5		8,9	
	1	Std.	4,9	8,6	7,2	$1^h5'$	6,7	
	2		4,8	7,3	6,5		5,7	
	3		3,9	6,4	5,5		4,8	
	4		2,8	4,0	4,1		3,9	
	7		1,4	1,8	1,9		2,3	
	10		0,7	0,6	1,1		1,2	
	24		0	-	-		-	

Patient R 4 - Datenbogen

			iv	prae	post	
EMB:	0	Min.	0	0	0	mcg/ml
	5		11,5	-	-	
	20		7,5	-	-	
	30		8,6	1,6	0	
	1	Std.	3,0	3,1	1,6	
	2		1,3	4,4	3,7	
	3		1,1	2,8	3,1	
	4		0,8	2,6	2,6	
	7		(0,5)	1,2	1,0	
	10		0	1,0	0	
	24		0	-	0	

			sol.2	prae	post	
RMP:	0	Min.	0	0	0	mcg/ml
	5		0	-	-	
	20		0	-	-	
	30		0	3,1	0	
	1	Std.	0	7,0	0	
	2		0,9	10,5	< 0,1	
	3		5,9	8,0	2,0	
	4		7,0	5,2	2,0	
	7		3,5	1,9	5,6	
	10		1,2	0,5	2,4	
	24		0	-	0	

			iv	prae	post	
INH:	0	Min.	0	0	0	mcg/ml
	5		6,8	-	-	
	20		4,4	-	-	
	30		5,8	7,1	0,3	
	1	Std.	2,9	4,5	3,8	
	2		2,3	2,4	2,4	
	3		0,9	1,5	1,7	
	4		0,5	0,9	0,9	
	7		(0,1)	0,3	0,3	
	10		0	(0,1)	(0,1)	

Patient R 5 - Datenbogen

EMB:	iv	iv korrig.	post 1	post 1 korrig.	mcg/ml
1 Std.vor	2,3	0,0	1,1	0,0	
direkt vor	[1,9]	0,0	[1,0]	0,0	
0,5 nach	11,0	9,2	1,4	0,4	
1	14,0	12,4	5,2	4,2	
2	4,8	3,4	6,1	5,2	
3	3,5	2,3	5,7	4,8	
4	2,7	1,6	3,8	2,9	
7	2,2	1,3	2,6	1,9	
10	1,9	1,2	2,2	1,5	
23 nach Medikation	1,1	0,7	[1,1]	0,7	

INH:	iv	post 1	mcg/ml
1 Std.vor	0,0	0,0	
direkt vor	[0,0]	[0,0]	
0,5 nach	3,9	5,2	
1	7,8	6,7	
2	5,5	5,5	
3	4,4	4,4	
4	3,6	3,6	
7	1,7	1,8	
10	1,1	1,2	
23 nach Medikation	0,0	-	

2. orales Kontrollprofil (postprandiale Applikation; mehrere Wochen später)

	EMB	EMB korrig.	RMP	INH	mcg/ml
1 Std.vor	0,9	0,0	0,0	0,0	
0 Std.	[0,9]	0,0	[0,0]	[0,0]	
0,5 nach	2,3	1,4	4,5	9,4	
1	4,7	3,9	6,0	6,5	
2	4,3	3,5	4,5	5,2	
3	4,0	3,2	4,5	4,4	
4	4,0	3,2	3,0	3,8	
7	2,6	1,9	0,7	2,2	
10	1,6	1,0	0,2	1,3	
23 nach Medikation	[0,9]	0,6	-	-	

Patient R 6 - Datenbogen

			iv	prae	post	
EMB:	0	Min.	0	0	0	mcg/ml
	10		3,9	-	-	
	20		9,7	-	-	
	30		15,8	0,8	1,8	
	1	Std.	5,9	2,3	2,2	
	2		2,5	5,3	2,4	
	3		1,9	2,2	5,7	
	4		1,6	1,9	3,0	
	7		0,9	0,8	1,2	
	10		0,0	(0,6)	-	
	24		0,0	-	-	

			sol.2	prae	post	
RMP:	0	Min.	0	0	0	mcg/ml
	10		0	-	-	
	20		0	-	-	
	30		0	0	0,8	
	1	Std.	0	3,7	9,0	
	2		1,4	4,1	16,0	
	3		9,6	3,7	12,0	
	4		8,8	3,7	11,0	
	7		4,9	1,1	5,5	
	10		1,7	0,3	1,9	
	24		0,0	-	-	

			iv	prae	post	
INH:	0	Min.	2,1	0	0	mcg/ml
	10		4,4	-	-	
	20		8,3	-	-	
	30		10,9	5,6	5,0	
	1	Std.	9,5	3,3	3,8	
	2		7,3	2,0	2,4	
	3		5,2	1,3	1,3	
	4		4,0	0,9	0,9	
	7		1,0	(0,1)	(0,2)	
	10		0,3	-	0,0	
	24		0,0	-	-	

Patient R 7 - Datenbogen

			iv	prae	post	
EMB:	0	Min.	0	0	0	mcg/ml
	10		11,0	-	-	
	20		13,2	-	-	
	30		10,5	1,8	1,1	
	1	Std.	3,2	5,0	5,4	
	2		1,9	5,0	3,8	
	3		1,3	2,7	2,5	
	4		0,9	1,7	1,7	
	7		0,6	0,7	0,7	
	10		0	0	0	

			sol.1	prae	post	
RMP:	0	Min.	0	0	0	mcg/ml
	10		0	-	-	
	20		1,3	-	-	
	30		3,6	4,2	< 0,2	
	1	Std.	7,4	6,6	8,0	
	2		6,8	7,4	11,5	
	3		6,8	7,4	10,5	
	4		5,6	8,8	10,5	
	7		1,6	2,1	2,8	
	10		0,4	0,6	0,7	

			iv	prae	post	
INH:	0	Min.	0	0	0	mcg/ml
	10		2,3	-	-	
	20		4,6	-	-	
	30		5,2	7,2	4,6	
	1	Std.	4,3	5,9	4,4	
	2		2,7	4,6	3,3	
	3		2,0	3,4	2,4	
	4		[1,3]	2,8	1,9	
	7		0,4	0,9	0,7	
	10		(0,2)	0,4	(0,2)	

Patient R 8 - Datenbogen

			iv	prae	
EMB:	0	Min.	0	0	mcg/ml
	10		6,0	-	
	20		8,1	-	
	30		14,3	5,0	
	1	Std.	3,7	6,4	
	2		2,5	2,7	
	3		1,9	2,0	
	4		1,6	1,6	
	7		0,8	0,8	
	10		0,7	0,6	
	24	Std.13 Min.	0,0	-	

			iv	prae	
INH:	0	Min.	0	0	mcg/ml
	10		2,0	-	
	20		4,3	-	
	30		10,3	10,1	
	1	Std.	9,0	8,7	
	2		7,0	6,7	
	3		5,9	5,4	
	4		4,9	4,5	
	7		2,3	2,2	
	10		1,2	1,3	
	24	Std.13 Min.	0,0	-	

Patient R 9 - Datenbogen

		iv		post	
EMB:	0 Min.	0,0		0,0	mcg/ml
	15	13,0		-	
	30	(27,0)		2,8	
	1 Std.	7,0		5,8	
	2	3,5		4,8	
	3	2,5	3 Std.10'	3,1	
	4	2,1		3,6	
	7	1,0		1,6	
	10	0,7		1,1	
	24 Std.56'	0,0		-	

		sol.i		post	
RMP:	0 Min.	< 0,1		<0,1	mcg/ml
	15	0,4		-	
	30	4,5		<0,1	
	1 Std.	10,0		6,6	
	2	9,3		9,2	
	3	8,4	3 Std.10'	7,8	
	4	7,1		4,6	
	7	3,9		2,5	
	10	1,9		1,5	
	24 Std.56'	< 0,1		-	

		iv		post	
INH:	0 Min.	0,0		0,0	mcg/ml
	15	3,1		-	
	30	9,5		5,5	
	1 Std.	6,7		5,6	
	2	5,0		4,7	
	3	4,1	3 Std.10'	3,6	
	4	3,3		2,9	
	7	1,6		1,3	
	10	0,8		0,6	
	24 Std.56'	0,0		-	

Patient R 10 - Datenbogen

			post-1		post-2	
EMB:	0	Min.	0		0	mcg/ml
	30		-		0,9	
	1	Std.	4,1		2,2	
	2		4,7	2 Std.10'	3,7	
	3		3,3		2,9	
	4		3,7		3,9	
	6		1,5		3,0	
	9		0,8		2,0	
	11		0,7		-	
RMP:	0	Min.	0		0	mcg/ml
	30		-		0	
	1	Std.	5,8		1,2	
	2		13,0	2 Std.10'	7,8	
	3		9,5		7,2	
	4		7,8		6,9	
	6		5,8		2,4	
	9		2,6		0,4	
	11		1,1		-	
INH:	0	Min.	0		0	mcg/ml
	30		-		2,0	
	1		6,1		5,0	
	2		5,0	2 Std.10'	10,0	
	3		4,3		9,2	
	4		3,6		7,9	
	6		2,5		5,1	
	9		1,4		3,3	
	11		1,0		-	

Patient R 11 - Datenbogen

	EMB	EMB korrigiert	
1 Std. vor	1,0	0,0	mcg/ml
direkt vor	1,0	0,0	
1 Std.nach	2,5	1,6	
2	6,6	5,7	
3	5,1	6,2	
4	3,8	3,0	
7	2,3	1,6	
10 Std.nach	1,6	0,9	
Medikation			

	RMP	
1 Std. vor	0	mcg/ml
direkt vor	0	
1 Std.nach	3,3	
2	5,0	
3	4,5	
4	2,9	
7	0,5	
10 Std.nach	< 0,1	
Medikation		

Patient R 12 (E) - Datenbogen

nach Zweidrittelresektion: R 12

		iv	korrig.	oral(post)	korrig.	
EMB:	0 Std.	0,8	0,0	0,9	0,0	mcg/ml
	1	6,6	5,8	3,1	2,2	
	2	7,3	6,5	4,3	3,4	
	3	3,9	3,1	3,6	2,8	
	4	2,8	2,0	2,8	2,0	
	8	1,3	0,6	1,2	0,4	

		iv	oral(post)	
INH:	0 Std.	0,0	0,0	mcg/ml
	1	2,1	0,7	
	2	3,1	3,3	
	3	1,3	1,6	
	4	0,8	0,7	
	8	(0,1)	0,0	

nach totaler Gastrektomie: R 12 (E)

EMB:	iv	korrig.	oral(post)	korrig.	
1 Std.	0,8	0,0	0,7	0,0	mcg/ml
direkt vor	0,7	0,0	[0,7]	0,0	
0,5 Std.nach	6,9	6,2	1,7	1,1	
1,5	23,5	22,8	3,2	2,6	
2,5	3,6	2,9	2,8	2,2	
3,5	2,6	1,9	3,1	2,4	
6,5	1,6	0,9	1,3	0,7	
9,5	1,0	0,4	1,0	0,4	
22,5 Std.nach Medikation	0,7	0,3	0,7	0,3	

INH:	iv	oral(post)	
1 Std.	0,0	0,0	mcg/ml
direkt vor	0,0	-	
0,5 Std.nach	2,8	11,0	
1,5	14,9	5,6	
2,5	3,2	3,3	
3,5	1,9	1,6	
6,5	0,3	0,3	
9,5	<0,1	(0,1)	

Patient A 1 - Datenbogen

(Medikation oral postprandial)

		Meßwerte	korrig. Werte	
EMB:	1 Std.vor	0,7	0,0	mcg/ml
	direkt vor	-	0,0	
	0,5 Std.nach	0,8	(0,1)	
	1	1,0	0,4	
	2	2,1	1,5	
	3	3,1	2,7	
	4	3,0	2,5	
	7	1,9	1,5	
	10 Std.nach Medikation	1,1	0,9	
RMP:	1 Std.vor	0,0		mcg/ml
	direkt vor	-		
	0,5 Std.nach	0,0		
	1	<0,1		
	2	0,6		
	3	3,8		
	4	7,3		
	7	3,4		
	10 Std.nach Medikation	1,1		
INH:	1 Std.vor	0,0		mcg/ml
	direkt vor	-		
	0,5 Std.nach	0,9		
	1	3,2		
	2	3,6		
	3	3,8		
	4	3,8		
	7	2,0		
	10 Std.nach Medikation	1,5		

Patient A 2 - Datenbogen

(Medikation oral postprandial)

EMB:	0	Min.	0,0	mcg/ml
	30		0,8	
	1	Std.	2,2	
	2		3,0	
	3		2,5	
	4		2,9	
	6		1,3	
	9		0,9	
RMP:	0	Min.	0	mcg/ml
	30		0	
	1	Std.	<0,1	
	2		6,2	
	3		8,2	
	4		7,5	
	6		4,3	
	9		1,4	
INH:	0	Min.	0	mcg/ml
	30		1,2	
	1	Std.	2,0	
	2		3,6	
	3		4,5	
	4		4,4	
	6		3,3	
	9		2,3	

Patient N 1 - Datenbogen

		iv		oral (post)	
EMB:	0 Min.	0,0		0	mcg/ml
	10	9,0		-	
	20	13,0		-	
	30	(22,5)		0,8	
	1 Std.10'	6,2	1 Std.10'	1,5	
	2	3,3		3,2	
	3	2,3		4,0	
	4	1,8		4,3	
	7	0,9		1,4	
	10	0,7		0,9	
	23 Std.40'	0,0		-	

		sol.1		oral (post)	
RMP:	0 Min.	0,0		0	mcg/ml
	10	0,0		-	
	20	0,0		-	
	30	1,3		0,0	
	1 Std.10'	11,5		0,0	
	2	11,5		(0,2)	
	3	10,0		6,9	
	4	10,0		14,0	
	7	3,4		5,6	
	10	0,7		1,4	
	23 Std.40'	0,0		-	

		iv		oral (post)	
INH:	0 Min.	0,0		0	mcg/ml
	10	2,2		-	
	20	3,9		-	
	30	6,8		3,1	
	1 Std.10'	7,1		5,1	
	2	5,9		5,1	
	3	4,9		4,7	
	4	3,9		4,1	
	7	1,7		1,5	
	10	0,8		1,2	
	23 Std.10'	0,0		-	

Patient N 2 - Datenbogen

(Medikation oral postprandial)

EMB:	0	Min.	0,0	mcg/ml
	30		0,8	
	1	Std.	2,0	
	2		3,1	
	3		2,6	
	4		2,9	
	6		1,3	
	9		1,0	

RMP:	0	Min.	0,0	mcg/ml
	30		0,0	
	1	Std.	<0,1	
	2		3,6	
	3		7,5	
	4		6,9	
	6		3,9	
	9		1,0	

			Meßwerte	korrig.Werte	
INH:	0	Min.	0,3	0	mcg/ml
	30		0,3	0	
	1	Std.	0,2	0	
	2		0,7	0,5	
	3		3,0	2,9	
	4		7,6	7,4	
	6		5,2	5,2	
	9		3,0	3,0	

Patient N 3 - Datenbogen

(Medikation oral postprandial)

EMB:	0	Min.	0	mcg/ml
	30		1,5	
	1	Std.	2,5	
	2		3,0	
	3		2,6	
	4		3,4	
	6		2,5	
	9		1,3	

RMP:	0	Min.	0	mcg/ml
	30		0	
	1	Std.	0	
	2		0,3	
	3		5,8	
	4		8,7	
	6		4,8	
	9		2,2	

INH:	0	Min.	0	mcg/ml
	30		0	
	1	Std.	0	
	2		0,3	
	3		0,9	
	4		5,6	
	6		5,5	
	9		2,4	

Patient N 4 - Datenbogen

(Medikation oral postprandial)

EMB:	0	Min.	0,0	mcg/ml
	30		0,8	
	1	Std.	2,7	
	2		3,1	
	3		2,8	
	4		2,5	
	6		1,3	
	9		0,9	

RMP:	0	Min.	0	mcg/ml
	30		0	
	1	Std.	<0,1	
	2		7,0	
	3		8,5	
	4		8,5	
	6		4,6	
	9		1,0	

INH:	0	Min.	0	mcg/ml
	30		0,5	
	1	Std.	1,5	
	2		2,4	
	3		2,1	
	4		1,5	
	6		0,8	
	9		(0,2)	

Patient N 5 - Datenbogen

(Medikation oral postprandial)

EMB:	0	Min.	0	mcg/ml
	30		1,0	
	1	Std.	2,4	
	2		3,2	
	3		3,0	
	4		2,3	
	6		1,1	
	8,75		0,9	

RMP:	0	Min.	0	mcg/ml
	30		0,0	
	1	Std.	1,2	
	2		16,0	
	3		10,5	
	4		7,0	
	6		2,8	
	8,75		0,6	

INH:	0	Min.	0	mcg/ml
	30		6,1	
	1	Std.	5,4	
	2		3,7	
	3		2,2	
	4		1,4	
	6		0,8	
	8,75		(0,2)	

Lebenslauf

Ich, Franz Xaver Kleber, wurde am 4.5.1953 als zweiter Sohn von Dr. med. F. Kleber, heute Obermedizinaldirektor i.R., und seiner Frau, geb. Hindelang, in München geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in München- Pasing und anschließend das humanistische Pasinger Karlsgymnasium, wo ich 1972 absolvierte.

Von 1972 bis 1978 studierte ich Medizin an der Universität München. Das Physikum legte ich 1974, die drei Teile der ärztlichen Prüfung 1975, 1977 und 1978 erfolgreich ab.

Am 16.1.1979 legte ich meine Doktorprüfung an der Universität München erfolgreich ab.

Seit 1.1.79 bin ich als Assistenzarzt an der Medizinischen Poliklinik der Universität München beschäftigt.